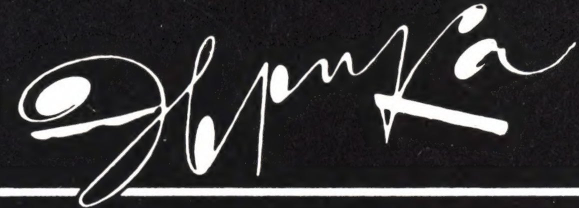
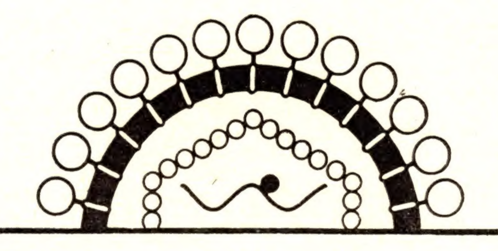


Д. ГОЛУБЕВ, Вл. СОЛОУХИН

РАЗМЫШЛЕНИЯ И СПОРЫ О ВИРУСАХ

Д. ГОЛУБЕВ, Вл. СОЛОУХИН

РАЗМЫШЛЕНИЯ И СПОРЫ О ВИРУСАХ





МОСКВА, «МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ», 1989

ББК 28.3
Г 62

Рецензент профессор **Б. А. Зуев**

Голубев Д. Б., Солоухин Вл. З.
Г 62 Размышления и споры о вирусах. — М.: Мол. гвардия, 1989. — 221[3] с., ил. — (Эврика).
ISBN 5-235-00493-0

Что такое вирусы: потомки самостоятельно эволюционировавших форм жизни, итог регресса бактерий, взбесившиеся гены или пришельцы из космоса? Что представляет собой царство вирусов? Какова их роль в биосфере и может ли человек без них обойтись? Грипп — самая загадочная и самая изученная инфекция. Вирусы и рак. Вирусы и инфаркты и другие заболевания, в возникновении которых заподозрены вирусы. Об этих и других проблемах вирусологии рассказывают авторы.

Г $\frac{1905000000-166}{078(02)-89}$ 248—89 ББК 28.3

ISBN 5-235-00493-0

Светлой памяти выдающихся ученых — основоположников советской вирусологии Льва Александровича Зильбера, Анатолия Александровича Смородинцева, Виктора Михайловича Жданова

ВСТУПЛЕНИЕ

Окружающий нас мир или, что будет справедливее, мир, к которому мы все принадлежим, сложен и многообразен. Сложен он и строением отдельно взятых особей (даже живые существа, называемые в биологии простейшими — сложнейшие организмы, хотя состоят только из одной клетки) и системами взаимоотношений, связывающих каждое отдельно взятое существо с множеством других существ своего и других видов.

Но мир наш имеет полное право еще на один эпитет — он един и неделим. Да, конечно, ученые оперируют понятиями царство растений, царство животных, косная природа... Но все это искусственные образования, призванные помочь человеку изучить природу. Такая классификация заставляет «резать по живому» и на каждом шагу делать оговорки, что совершается это только ради облегчения процесса познания... и что при первой же возможности необходимо уже не разлагать природу на части, а наоборот, эти части интегрировать, ибо только так можно понять истинную сущность того или иного явления. Именно таково, например, учение академика В. И. Вернадского о биогеосфере!

Книга посвящена вирусам — этим удивительным творениям природы, для которых еще не найдено точных определений.

Поразительна степень вирусного паразитизма, не сравнимая ни с чем способность вируса существовать только в другом. Ведь все, чем располагает вирус, — лишь генетический код, заключенный в структуре молекулы нуклеиновой кислоты, окруженной белковым футляром, запись идеи о создании подобных себе. Но реализовать идею вирус не в состоянии, у него нет для этого никаких собственных ресурсов и возможностей, кроме... способности заставить работать на себя клетку.

Клетка для вируса — не просто окружающая среда, необходимая для любого организма, Клетка — часть биологической органи-

зации самого вируса, поскольку он ухитряется ее полностью себе подчинить. Изучение клетки — неотъемлемая часть изучения вируса. Цитология — часть, и притом существеннейшая! — современной вирусологии.

Мы пишем книгу о вирусах. В каких же взаимоотношениях с другими элементами живой природы состоят эти странные существа, находящиеся «на грани» жизни? Честно говоря, мы не готовы дать однозначный ответ на этот вопрос. С момента открытия Д. И. Ивановским в 1892 году мира вирусов эти агенты неизменно связывали с теми или иными патологическими процессами: болезнями людей, животных, растений и даже бактерий, грибков и простейших. Есть ли у вирусов какие-то иные, кроме болезнетворных, может даже и полезные, функции? А если есть, то как получилось, что за почти 100 лет, прошедших со дня рождения вирусологии, эти их функции остались по существу нераскрытыми?

Мы попытаемся ответить на этот вопрос, хотя нам будет непросто — слишком мало сегодня известно о «неболезнетворных» функциях вирусов. Попробуем обосновать это положение, вспомнив, какие отношения существуют между различными представителями живой природы и между ними и неживой (косной) средой.

Жизнь на Земле возможна только благодаря тому, что растения способны улавливать и использовать энергию Солнца. Эта энергия позволяет осуществляться различным химическим реакциям, в итоге которых из простых веществ (косная среда) синтезируются сложные, в том числе и органические. Накопленная растениями энергия переходит затем к животным, эти растения поедающим. В обратном разложении сложных соединений животные используют как простые неорганические вещества, например соляную кислоту, так и очень сложные многокомпонентные системы, но результат всегда одинаков: косная природа получает свои элементы назад. И так бесконечно, пока светит Солнце, пока существует на Земле хотя бы одна клетка, наполненная хлорофиллом.

Вмешиваться в этот круговорот веществ и жизни в природе нужно с величайшей осторожностью. Кому из нас не доводилось слышать фразу: «бесконтрольный прием антибиотиков привел (или может привести) к нарушению кишечного пищеварения». Суть этого выражения состоит не только в том, что антибиотики сами по себе обладают каким-то токсическим свойством, а в том, что убивают постоянно живущие в кишечнике бактерии. А они «разбивают» клетчатку (и только благодаря этому она усваивается), синтезируют некоторые витамины и ферменты. Естественно, что массовая гибель таких полезных бактерий нарушает пищеварение. Иными словами, высказанное выше положение о вреде больших количеств антибиотиков можно сформулировать и так: «из-за отсутствия или

недостатка кишечной палочки и других микробов наступило серьезное нарушение пищеварения»...

Но скажите, приходилось ли кому-нибудь хоть раз слышать: «из-за отсутствия вирусов гриппа состояние организма ухудшилось»?.. В чем же дело? В том, что мы мало знаем о вирусах или в том, что они занимают в природе какое-то особое место?

Итак, перед вами очередная книга о вирусах. Вообще научно-популярных книг, посвященных вирусам и вирусологии, вышло в последние годы немало. Среди них такие добротные, как «Тайна вирусов» В. В. Тхоржевского, «Беседы о вирусах» Ал. А. Смородинцева, «Третий лик» В. А. Зуева, «Тайна третьего царства» В. М. Жданова, «Укрощение строптивых» В. М. Жданова и Ф. И. Ершова, и другие.

В отличие от названных и иных ранее изданных книг, которые создавались одним автором или коллективом, стоящим на общей теоретической платформе, эту книгу пишут специалисты, многие представления которых о вирусах противоположны, что, несомненно, позволяет более разносторонне рассмотреть узловые проблемы вирусологии. Это же отличает нашу работу от книги «Невидимый мир вирусов», написанной чехословацким вирусологом В. Майером и журналистом М. Кендой. Работу над своей книгой они сравнили с ездой на тандеме. С чем же сравнить наш труд? Скорее всего с... перетягиванием каната: каждый «тянул» в сторону своего понимания спорных проблем, но при этом старался не забыть и о жанре книги — ведь это не строгая научная монография!

Выше для примера мы назвали только один спорный вопрос: существуют ли «полезные» вирусы. Но подобных вопросов в вирусологии не перечесть — наука это молодая, ей нет еще и 100 лет, и здесь что ни проблема, то вопрос, что ни вопрос, то, оказывается, и проблема.

Книга наша адресована в первую очередь широкому читателю: и молодежи, выбирающей профессию, и тем, кто интересуется «горячими точками» науки. Надеемся, что она будет полезна студентам медико-биологического профиля, а также врачам различных специальностей.

Заканчивая небольшое предисловие, обозначим генеральную линию, которой мы старались следовать при написании книги: рассказывать о вирусах как о равноправных членах биосферы, как о представителях четвертого царства Природы (после первого царства — растений, второго — животных, третьего — простейших), выполняющих свою особенную, пусть пока еще не до конца выясненную, роль.

Считаем своим приятным долгом выразить искреннюю и глубокую признательность рецензенту книги профессору В. А. Зуеву. И дело тут не в том даже, что его замечания уберегли и нас и вас,

уважаемые читатели, от нескольких ошибочных положений. Профессор Зуев имеет собственную точку зрения на многие спорные вопросы, но он стал выше амбициозных притязаний и, сделав объективный разбор рукописи, дал ей, на наш взгляд, даже завышенную оценку. А нам не оставалось ничего другого, как существенно переработать написанное, чтобы попытаться оправдать выданные авансы.

(Все схемы морфогенеза разных вирусов взяты из работы профессора А. Ф. Быковского).

Июнь 1988 года

ЧТО ТАКОЕ ВИРУСЫ, ОТКУДА ОНИ ВЗЯЛИСЬ, КАК ИХ ИЗУЧАЮТ?

ГЛАВА ПЕРВАЯ.

ВИРУС — КТО ИЛИ ЧТО?

Еще не начав работать над книгой, а только задумывая ее, мы знали, что придется спорить по многим важным вопросам. Тем не менее в заглавии на первое место поставили «Размышления»... И это верно: книга написана вовсе не для выяснения, кто же из нас прав — это можно установить (если, правда, сегодня возможно подобное в принципе) и без многотысячной армии свидетелей. Итак, мы собирались сперва вместе с вами, уважаемые читатели, поразмышлять над тем, что уже известно, и только затем перейти к спорам.

Однако у книги, даже если это не роман или повесть (о том, что они живут собственной жизнью, подчас неподвластной автору, все наслышаны), оказывается, тоже есть свои требования к логике построения. И она, книга, не «захотела» начинаться с размышлений, а потребовала от нас именно спора, причем сразу же и по самому главному вопросу: вирус — существо или вещество?

Мы пытались «протестовать» (доказательством чему может служить предыдущий вариант рукописи, в котором глава с этим названием значилась под номером шесть), но тщетно... Пришлось пойти на уступки и фактически начать книгу с этого вопроса. И уже с первых страниц начать спор. Потому что один из нас, Вл. Солоухин, утверждает, что вирусы — вещества, а другой — Д. Голубев, не менее категорично отстаивает противоположную точку зрения.

Конечно, не мы одни спорим по этому поводу. Каждая из гипотез имеет определенное (сказать точнее не можем — как их сосчитать?) число сторонников и

оппонентов, каждая позиция базируется на результатах исследований многих ученых и располагает более или менее убедительными аргументами.

И еще. Сегодня ответа на заданный в заголовке вопрос нет. Нет ни у кого в мире. И никто не знает, когда он появится. Без него же, согласитесь, как-то неуютно. Представляете: тысячи ученых, сотни институтов мира изучают вирусы, не зная — живые ли это образования или частицы косной материи. Очевидно, что установление природы вирусов будет иметь далеко идущие последствия, скажется и на вирусологии и на медицине. Вот мы и предлагаем думать и спорить, искать ответ вместе — такой «мозговой штурм» не раз доказывал свою эффективность. Мы же, споря друг с другом, постараемся как можно подробнее рассказать обо всем, что сегодня уже известно...

Начнем с первой точки зрения: вирусы — вещества.

Очевидно, главная роль в определении (это касается, естественно, не только вирусов, а принципиально всех форм жизни), что есть живое, принадлежит не вирусологам, медикам или биологам, а философам. Недаром любой учебник, монография или научно-популярная книга по этой проблеме обязательно приводят фундаментальное определение Ф. Энгельса, который, как известно, ни биологом, ни врачом не был. Обратимся к философам и мы. Например, к книге известного советского специалиста, много лет посвятившего изучению этой проблемы, члена-корреспондента АН СССР И. Т. Фролова, которая называется «Жизнь и познание». В первой же главе автор подробно обсуждает все признаки, отличающие живое от неживого.

Мы не станем слишком много цитировать, хотя бы потому, что наша книга адресована широким кругам читателей, то есть должна отличаться доходчивостью изложения и быть понятной не только узким специалистам, но и просто грамотным людям. Требования же к языку специальных монографий, которые пишутся для небольшого круга лиц, работающих в одной области, совсем иные. С другой стороны, к нашей книге, впрочем, как и к любой книге о науке, вполне может быть приложима мысль известного французского философа средних веков М. Монтеня, который одному из своих трудов предпослал такое предисловие: «Я собрал в этот букет много разных цветов, моя же здесь собственная — только лента, удерживающая их вместе». Так что и нам не

обойтись как без дословного цитирования чужих мыслей, так и вольного их переложения.

Итак, какие же признаки живого называет современный философ? Прежде всего — это *структурная организованность* строения и функций живой материи, начиная с атомно-молекулярного и клеточного уровней и кончая уровнем популяционным и биосферой в целом. Затем он говорит о том, что биологические объекты представляют собой *открытые, органически целостные системы*, в которых наблюдаются сложные взаимодействия и взаимозависимости отдельных структурных и функциональных компонентов, определяющих автономный и самопроизвольный характер морфогенетических процессов живых систем, их способность к *самоорганизации*. Это обеспечивает *самосохранение* живых систем, их *приспособленность* к внешней среде, осуществляющуюся через обменные процессы, в ходе которых происходит сложный синтез и распад поступающих в организм веществ, имеет место множество различных химических, тепловых, электрических, механических и других явлений...

Философское определение живого, которое мы здесь изложили, вполне созвучно определению биологическому. Так, один из основоположников молекулярной биологии академик В. А. Энгельгардт называет следующие три отличительные черты живого: *упорядоченность* всех уровней организации — от молекулярного до организменного, *динамичность* (рождение, достижение зрелого состояния и старение), *информативность*, обеспечивающая повторяемость главных характерных черт родителей в потомстве.

Оба рассмотренных определения вполне созвучны классическому положению Ф. Энгельса. «Жизнь есть способ существования белковых тел, существенным моментом которого является *постоянный обмен веществ с окружающей их внешней природой*, причем с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь, что приводит к разложению белка». Совершенно очевидно, что термином «обмен веществ» Энгельс обозначал то, что сегодня определяют как динамичность и упорядоченность системы.

Теперь вернемся к вирусам, у которых никакого обмена веществ нет и быть не может. Из определения Энгельса автоматически вытекает, что к живым объектам их причислить нельзя. Но если во времена Энгель-

са про вирусы еще ничего не знали, то ведь и Энгельгардт, и Фролов — наши современники, их работы, на которые мы ссылаемся, написаны совсем недавно. Поэтому они должны были бы, считая вирусы живыми существами, сделать хоть какую-нибудь оговорку.

Но нет, не сделали. И думается, не случайно. У вирусов нет никакого, даже самого примитивного, обмена веществ, они не способны ни синтезировать, ни разлагать сложные соединения, у них нет собственной энергетики. И, дабы они не «портили» стройной картины мирозданья, о них лучше умолчать, а про себя подумать — «неживые».

Но, к сожалению, умолчание чаще всего не упрощает, а наоборот, усложняет решение вопроса. И уже одна из важнейших характеристик динамизма живого — приспособляемость — вызывает яростные споры между теми, кто отстаивает точку зрения, что они — существа, с теми, кто их считает веществами. Правда, с чем согласны оба лагеря, приспособляемость на самом деле свойственна только живому, она возникает (обеспечивается) ответными реакциями организма на любые воздействия внешней среды. И вот тут возникает вопрос: приспосабливаются ли вирусы к изменяющимся условиям внешней среды? Да, несомненно.

Всем хорошо известно, что вирус гриппа А, начавший пандемию (скажем, в 1957 году пандемию сингапурского типа), существенно отличается от своих потомков в конце ее (1967—1968 годы). Это один пример.

Или такой факт. Для получения вакцинных штаммов, в частности вирусов гриппа, которые должны стимулировать выработку иммунитета, но быть безобидными для организма, то есть не вызывать заболевания, их многократно пассируют. При этом наступает аттенуация, то есть ослабление или полная утрата способности вируса быть причиной заболевания при сохранении так называемой иммуногенности. Разве все эти примеры не свидетельствуют о приспособляемости вирусов? А если свидетельствуют, то следует ли отсюда, что вирус — живой?

Нет! — считает Вл. Солоухин и уточняет, что приспособляемость может быть не связана с... приспособляемостью. Вот доказательства. Американские исследователи, супруги Д. и Д. Ледерберги, изучали процесс приспособляемости бактерий к антибиотикам. Надо ли говорить, что способность многих микробов становиться

нечувствительными к антибиотикам является проклятием современной практической медицины, порождает беспрерывную гонку-поиск за все новыми и новыми препаратами, поскольку старые достаточно быстро перестают оказывать эффект. Так вот, Ледерберги (хотя и не сомневались в том, что бактерии относятся к живой природе и у них в принципе существует возможность именно приспосабливаться) решили установить, каким образом это происходит.

Они взяли несколько сот чашек Петри с питательной средой и посеяли на них культуру бактерии, выращенную из одной колонии. Предварительно было установлено, что бактерия высокочувствительна к конкретному антибиотику. Через некоторое время поверхность агара во всех чашках Петри покрылась колониями разросшихся бактерий. Затем с помощью штампов, приготовленных из бархата и соответствовавших размеру чашек, засеяли такое же количество новых чашек Петри, но агар в них содержал антибиотик, причем в совершенно смертельной для бактерий дозе.

Как и следовало ожидать, практически все перенесенные в чашки с антибиотиком бактерии погибли. Почти, но не все абсолютно. Единичные колонии выросли. Поскольку строго фиксировались не только пары чашек (из какой в какую бактерии засевались), но и положение бархатного штампа при переносе, исследователи без труда нашли материнские колонии. Проверка на чувствительность к антибиотику показала: они к нему безразличны. То есть оказалось, приспособленность у бактерий возникла *до того*, как они вступили в контакт с препаратом. Налицо было нарушение принципа причинности.

Ледерберги провели достаточно много подобных экспериментов с использованием большого числа различных видов бактерий и антибиотиков. И во всех случаях, если только исходного материала было много, получали одинаковый ответ: в любой популяции любых бактерий имеются клоны, нечувствительные к любому (даже только-только синтезированному) антибиотику. И нечувствительность возникла еще до встречи с ядовитым для них веществом.

Сперва это единичные клетки, которые теряются в массе чувствительных, потому применение антибиотика дает лечебный эффект. Но по мере того как чувствительные бактерии погибают, освобождается место и пи-

тательные вещества, и единичные устойчивые клетки постепенно начинают создавать собственную популяцию. Не вникая в механизм, можно подумать, что произошло приспособление отдельных бактерий к существованию в изменившихся условиях. А на самом деле? А на самом деле процесс был совсем другой: приспособились не отдельные особи в популяции, а вся популяция в целом. Короче говоря, произошло не изменение, а *замена* одной популяции другой. Возможно, со временем причина (воздействие антибиотика) заставит бактерии включить и другие механизмы приспособляемости, но сейчас нас это уже не интересует. Исследование Ледербергов со всей очевидностью доказывает: в любой достаточно большой популяции *предшествуют* нечувствительные к антибиотикам клоны.

Думается, проницательные читатели все правильно поняли и сами сделали соответствующие выводы: да, по мнению сторонников взгляда на вирусы как на неживое образование, не вызывающая сомнения приспособляемость вирусов есть не что иное, как приспособляемость популяции. Если в популяции бактерий, тоже, конечно, насчитывающей многие миллионы клеток, обязательно есть клоны, значительно отличающиеся от основной массы, то как не быть подобным «уродцам» в популяции вирусов, «поголовье» которой на несколько порядков больше.

Но вернемся к работе Фролова. Следующим признаком живого, говорит он, является *инвариантность* воспроизводства, то есть передача от поколения к поколению наследственной информации, соответствующей первичной структуре организма. От кошки может родиться только котенок, от кишечной палочки — только кишечная палочка, под «руководством» вируса гриппа клетка создаст только вирус гриппа. Это обеспечивается *«универсальностью генетического кода,* спецификой его молекулярной структуры, связанной с особым строением ДНК и ее взаимоотношениями с РНК и белками, в ходе которых осуществляется молекулярный синтез и в конечном счете самовоспроизводство клетки и живой системы в целом». Об этом же говорит и В. А. Энгельгардт, употребляя термин *информативность* при характеристике свойств живого.

На первый взгляд этот постулат — еще более сильный аргумент в пользу того, что вирус существо, чем предыдущий. Ибо вирусы — пусть не сами, а с помо-

щью клеток хозяина воспроизводят все-таки самих себя. Однако так ли уж свойственно подобное воспроизведение только живой природе? Если взять любое химически чистое вещество, например, поваренную соль, то и в России, и в Америке, и в Австралии, и в Японии при выпаривании соляного раствора получится совершенно идентичная картина: образуются кристаллы одинаковой, причем строго определенной формы.

И так будет не только с поваренной солью, но с любым кристаллическим веществом, лишь бы оно было без примеси или чтобы примеси были везде одинаковыми по составу и количеству. То есть можно сказать, что способность к инвариантному воспроизводству имеется не только у живой природы (у нее как раз за счет мутаций она даже ниже), но и у явно неживой, косной.

Бесспорно, воспроизводство вирусов — процесс гораздо более сложный, нежели образование кристаллов соли. Но более сложный — не значит недоступный неживой природе. И поэтому даже столь весомый аргумент сторонников противоположной точки зрения не кажется таким уж бесспорным.

По-видимому, неприложимо к вирусам и следующее определение живого, которое дает Фролов — историчность жизни. Он пишет: «Способность к *наследственному самовоспроизведению*, выступающая как вид самоподдержания живых систем, обеспечивает не просто сохранение индивидуальных живых систем, но и историческую длительность жизни как таковой. Жизнь сохраняется в теоретически бесконечном временно́м интервале за счет ее постоянного воспроизводства путем размножения индивидуальных живых систем».

Как мы покажем дальше, вирусы, строго говоря, вообще не размножаются, а тем более в отсутствии живых клеток-хозяев. Они репродуцируются, воспроизводятся! Но клетки производят не только новые вирионы (отдельные вирусные частицы), а, например, ферменты, гормоны. И чем принципиально отличается от вирионов, скажем, инсулин, который продуцируется островками Лангерганса в поджелудочной железе теоретически тоже в бесконечном временном интервале, хотя никто его живым существом не считает.

Итак, Вл. Солоухин утверждает, что вирусы — не существа, а вещества. Вещества сложные, сумевшие так глубоко проникнуть в живую материю, что она без них по большому счету и существовать не может (она

не может существовать и без глюкозы, и без витаминов, и без микроэлементов, однако это не дает оснований считать, например, аскорбиновую кислоту живой, хотя она и вовлечена в самые интимные механизмы жизнедеятельности), но тем не менее обладающие лишь некоторыми биологическими свойствами.

Как же возражает Д. Голубев?

Прежде всего, цитируя А. Эйнштейна: «Жизни присущ элемент истории». Эти слова мы трижды вспомним позднее, когда будем обсуждать проблему происхождения вирусов, но, не боясь лишних повторений, процитируем их и здесь. Ни поваренная соль, ни глюкоза, ни инсулин своей истории не имеют. Конечно, они *когда-то* впервые *как-то* возникли и с тех пор кем-то, где-то именно *так* и производятся (если, конечно, не изменилась технология их искусственного приготовления). Но истории как таковой у них нет.

История применительно к людям — вещь, не требующая определения (во всяком случае, в биологической литературе), ну а применительно к живому (не важно — «веществу» или «существу»), что понимать под этим словом? Что понимал под ним Эйнштейн?

Нам думается, что «элемент истории», о котором говорил великий физик, скорее всего ассоциируется с понятием эволюция. Никто не будет отрицать, что у вирусов есть эволюция, как и у бактерий, грибов, водорослей, кишечно-полостных или хордовых. Ну а у инсулина или гормонов, как таковых, эволюции нет. Она есть у гормональной системы, но не у самого гормона, хотя он и продуцируется клетками вроде бы так же, как и вирусные частицы.

Итак, эволюция? А что это такое? Из многих определений мы выбираем одно: эволюция — направленная (или векторизованная) изменчивость. Куда направленная, другой вопрос, но сам факт эволюционирования во времени (прогрессивного или регрессивного характера) — несомненный атрибут полноценной жизни. И это особенно будет очевидно, когда мы заговорим о происхождении вирусов: прогрессивная эволюция, регрессивная эволюция, эволюция! Элемент истории!

Далее. Даже поверхностное знакомство с миром вирусов не оставляет сомнений в том, что каждое их семейство, каждый род, каждый вид борются за свое существование. Оставим в стороне (пока!) самые странные с точки зрения их биологии ретровирусы, а возьмем

«обычные», как пишут часто журналисты, инфекционные вирусы. Возбудители гриппа, например.

Не надо быть ни врачом, ни биологом, чтобы увидеть, как легко этот вид ускользает и от естественной защиты ранее переболевших людей, и от наших попыток его уничтожить с помощью вакцин и сывороток. «Делает» он это с помощью классического биологического приема — изменчивости своих основных свойств, благодаря чему постоянно находит контингенты чувствительных к нему особей. Разве это не то же самое, что делали и делают все прочие виды живых существ, борясь за свое существование? Ни глюкоза, ни инсулин так не поступают, хотя без них жизнь также невозможна.

И последнее. Вирусы пронесли через тысячелетия свою генетическую индивидуальность точно так же, как это сделал, например, человек, хотя за пять тысяч лет сменилось всего 200 поколений людей (если считать по четыре поколения в один век), а вирусов полиомиелита или оспы — примерно в 100 тысяч раз больше, учитывая, что срок жизни одной генерации вирусов исчисляется несколькими часами. Тем не менее достоверно известно, что египетские фараоны болели *тем же самым* полиомиелитом, что и президент США Франклин Д. Рузвельт, а оспины на лицах спартанских воинов ничем не отличались от такого же рода «украшений» у некоторых современников наших отцов и дедов.

Можно сказать, конечно, что и инсулин за это время тоже не изменился, но он за это время *только* не изменялся, а вирусы, с одной стороны, стойко пронесли свою индивидуальность, а с другой — постоянно ее меняли. В самом главном вирусные семейства, известные с древнейших времен, остались такими же, но вместе с тем в мире вирусов произошли и происходят постоянные изменения. Не будем сейчас обсуждать, откуда взялся вирус СПИДа — это особый разговор. Но вот другой пример — свежий и яркий.

В 1977 году в циркуляцию среди населения земного шара вернулся вирус гриппа А, уже однажды, в 1947—1957 годах, «разбойничавший» (так называемый вирус AI или A/H1N1 — по новой классификации). Начиная с 1977 года и по настоящее время он циркулирует, вызывает эпидемические вспышки, меняется (дрейфует), но делает это *не так*, как в 1947—1957 годах. Таким образом, вирусам присуща не только наследственность, но и изменчивость. Более того, сегодня мы знаем, что в ос-

нове последней лежат те же механизмы, что и у других живых существ: мутации, рекомбинации и отбор в популяции, то есть все то, что характеризует любую генетическую регуляцию в любой системе.

Вот только некоторые соображения Голубева. Но не будем ни на чем настаивать. Вопрос не прост.

ГЛАВА ВТОРАЯ

ОТКУДА ОНИ РОДОМ?

Чтобы решать, откуда вирусы взялись, хорошо было бы договориться о том, кто же они все-таки: вещества или существа. Не может же у них быть происхождения, не зависящего от их сути. Увы! Договориться о природе вирусов нам не удалось. И это, поверьте, отражает не только нашу неуступчивость, упрямство, если хотите, но и сложность проблемы, ее недостаточную изученность. Познание природы вирусов продолжается!

Но каково же реальное происхождение вирусов? Ведь какие бы они ни были загадочные, вряд ли кто-нибудь усомнится в том, что они — реальность. Реальность, да еще какая! Откуда же она взялась, эта реальность?

«Главным препятствием на пути к пониманию жизни является ее естественность», — говорил выдающийся английский естествоиспытатель Д. Бернал. Это мудрое положение невольно приходит на ум, когда мы начинаем рассуждать о происхождении вирусов.

Наивно полагать, что у вирусов может быть какое-то свое совершенно особое происхождение, отличное от всех других форм жизни. Рассуждая о возникновении царства Вира, невольно думаешь о судьбах всех других царств живой природы.

Вопрос, которого мы коснулись, и очень прост для понимания и бесконечно сложен. В конце концов живые объекты слагаются из тех же кирпичиков мироздания, что и неорганический мир. Материя едина. Стоит ли уж так рьяно доискиваться до истоков жизни, если материя вечна? Атомы, слагающие молекулы любых веществ, не изменились за миллионы лет, как остроумно замечает Мариэтта Шагинян. Так ли уж важно, в какое вещество они входят сегодня?

Все это верно, но специфика жизни столь разительна, что не думать об ее истоках человеческий мозг не мог.

«Жизни присущ элемент истории», — сказал Эйнштейн, обсуждая сущность биологии и физики. И, пожалуй, это главное, что отличает одну науку от другой. Атомы не изменились за миллионы лет, формы живой природы изменились коренным образом.

С чего же началась история жизни? В нашей книге этот вопрос правильнее было бы сформулировать иначе: как менялись воззрения на происхождение жизни?

На протяжении нескольких тысяч лет они по существу оставались одинаковыми, сейчас, как и в глубокой древности, вполне актуальны два предположения: 1) жизнь была вечно (учение о биогенезе) и 2) жизнь так или иначе самозародилась (учение об абиогенезе).

Учения о биогенезе по сути дела нет. Есть более или менее остроумные гипотезы о панспермии, то есть о заносе жизни на Землю с других планет. В прошлом веке всерьез обсуждали возможность такого заноса с метеоритами и кометами. Такую гипотезу поддерживали не какие-нибудь писатели-фантасты, а крупнейшие биологи и физики Ю. Либих, Г. Гельмгольц, Д. Томсон и С. Аррениус. Последний даже допускал, что перенос мельчайших зародышей через межпланетное пространство может происходить под влиянием давления света, обнаруженного А. А. Лебедевым и Д. Максвеллом.

Так ли уж наивны эти гипотезы? Разве в наши дни не было опасений заноса вредных микробов с лунной поверхности? Разве первые посетители Луны — наши современники астронавты не сидели по многу недель в карантине по прибытии на Землю? И разве кто-либо сейчас может поручиться, что любая планета, на которую в будущем ступит нога человека, будет столь же безжизненна, как и Луна? Конечно, никто поручиться за это не может, и постановка вопроса о переносе жизни с одной планеты на другую вполне научна.

Кстати, чтобы это произошло, не нужны прилеты космонавтов, достаточно... космической пыли. Пыли такой на Землю действительно выпадает много — тысячи тонн ежегодно, а при пересечении Землей траекторий комет или при приближении к нам этих комет (например, недавно мы все были свидетелями прохождения неподалеку кометы Галлея) количество пыли многократно увеличивается.

Ничего сверхъестественного в такой гипотезе нет: действительно, в безграничном космосе, как можно судить по изученным на самом современном уровне отдель-

ным метеоритам, органические вещества имеются. Правда, не в «живом» виде, что было бы, безусловно, странно, учитывая условия пребывания там, но в виде «кирпичиков», из которых при определенных ситуациях какие-то примитивные микроорганизмы могли бы, вероятно, возникнуть. Но...

Даже согласившись с тем, что жизнь на Землю занесена с других планет, мы вовсе не решим вопрос о происхождении жизни в принципе. А откуда она взялась на тех планетах? Тоже привнесена извне? Можно предположить все, что угодно, но нельзя забывать о том, что логика имеет свои собственные законы, такие же строгие, как и всякая другая наука. В силу этих законов каждое допущение, предположение, гипотеза неотвратимо ведут к соответствующим следствиям и выводам. Итак, если жизнь на Землю была занесена, то она *могла быть* занесена и на любую другую планету, а из этого, в свою очередь, вытекает... вечность жизни.

Как голая абстракция — это вполне допустимо: материя вечна, почему не может быть вечной жизнь как одна из форм существования материи? Однако такое представление встретило резкое возражение еще сто лет тому назад. «Вышеприведенная гипотеза «о вечности жизни» и о внесении ее извне предполагает: 1) вечность белка, 2) вечность первичных форм, из которых могла развиться вся органическая жизнь. И то, и другое недопустимо» (Энгельс).

Прошедшие сто с лишним лет расширили наши представления о субстрате жизни (не просто белок, а белок в диалектическом единстве с нуклеиновой кислотой!), но ни в коей мере не поколебали неверия в «вечность первичных форм, из которых могла развиться вся органическая жизнь». «Жизни присуща история», — скажет через много десятилетий Эйнштейн, и вся совокупность современных естественнонаучных знаний подтверждает эту мысль, вновь цитируемую нами. Жизнь когда-то возникла!

Учение о биогенезе (вечности жизни) перекочевало в поэзию. Там пристало говорить о вечности, естествознание сталкивается с историей.

Итак, биогенеза нет, есть абиогенез, что дословно означает самозарождение. Термин этот имеет дурную славу, и недаром: ведь еще в XVII веке всерьез обсуждали самопроизвольность возникновения рыб, червей, лягушек и даже мышей из ила, росы и грязи. Да что там

XVII век! Только в 1861 году Парижская академия наук присудила премию Л. Пастеру «за удачные опыты, бросающие свет на вопрос о самопроизвольном зарождении». Опыты были действительно удачными, они показали полную невозможность самозарождения и установили, что источником появления микробов в питательных жидкостях является пыль, носящаяся в воздухе и попадающая в питательную среду.

Трудно переоценить значение этих работ Пастера. Ведь еще в 1859 году другой французский микробиолог — Ф. Пуше на основании своих экспериментов сделал вывод *о возможности* самопроизвольного зарождения микробов. Неудивительно, что Парижская академия посулила выдать премию тому, кто «бросит свет на вопрос о самозарождении». «Бросит свет»! Так говорят только об очень спорных проблемах науки.

Свет бросил великий Пастер. После него о самозарождении организмов стало неприлично даже говорить, а это верный залог того, что на эту тему говорить действительно не будут. Последствия работ Пастера трудно переоценить. Асептика в хирургии, консервирование продуктов, стерилизация кипячением — вот только некоторые примеры того, что вошло в общественную практику людей с «легкой руки» бессмертного учителя, гениальность которого оказала столько услуг человечеству» (именно так было сказано в торжественном приветствии 27 декабря 1892 года, когда в Сорбонне праздновался семидесятилетний юбилей Пастера).

Но... мы уже не раз отмечали, что пути прогресса неисповедимы. Опыты Пастера не только пролили свет на теорию самозарождения, но придали силы... виталистам. «Если даже самые простые микроорганизмы не могут самозарождаться, — рассуждали они, — значит, жизнь существовала вечно!» Некоторые пошли и того дальше! Современник Пастера — П. Прейер принимал не только вечность жизни, но и ее первичность, считая, что неорганический мир произошел от органического. Не будем всерьез обсуждать эту мысль, отнесем ее к издержкам полемики, но как же быть с самозарождением?

В истории науки (и особенно биологии) не раз были такие ситуации, когда фактор времени совершенно неожиданно становился (да и становится!) самостоятельным аргументом в научном споре. «Вы говорите, что человек когда-то произошел от обезьяны? — восклицает современный скептик. — Хорошо, я вам поверю, но поче-

му этот процесс не происходит теперь?» Кстати, один знакомый нам шестилетний мальчик задал тот же вопрос в куда более остроумной форме: «Мама, не можешь ли ты назвать мне каких-нибудь наших знакомых стариков, которые раньше были обезьянами?»

Несколько десятилетий тому назад в студенческих аудиториях на лекциях звучало примерно следующее: «Своим утверждением: каждая клетка из клетки» Р. Вирхов игнорировал тот факт, что все клетки возникли из доклеточного, неклеточного вещества! Чтобы опровергнуть Вирхова, надо *сейчас* получить клетку из неклеточного вещества. И мы это сделали, вот, любуйтесь...»

Как вскоре выяснилось, любоваться было совершенно нечем, но очередное опровержение так называемого «учения» О. Б. Лепешинской нас сейчас не заботит.

Перед нами три разные (а в сущности, совершенно одинаковые) логические ошибки: 1) если ты говоришь, что это *было*, то покажи мне это *сейчас* («человек-обезьяна»); 2) чтобы доказать, что это *было*, я сейчас же вам покажу («происхождение клетки из неклеточного вещества»), и, наконец, 3) если этого нет сейчас, значит, этого *никогда* не было («самозарождение микробов и самозарождение жизни»). Везде фактор времени используется примитивно и... да простит нам читатель, пошло. Понятие *когда-то* подменяется понятием *недавно* (неделю, месяц, год тому назад, то есть *при мне*, только не сегодня). А между тем мы вынуждены еще раз повторить мудрые слова Эйнштейна: «Жизни присуща история». Поверив в эти слова (а у нас нет другого выхода), мы должны даже при отсутствии прямых доказательств поверить в некоторые допущения, поскольку они *неотвратимо вытекают* из исходных посылок.

Мы договорились, что истоки жизни надо искать на Земле. Но в начале своего существования наша планета была раскаленным шаром, и жизнь на ней была физически невозможна. Значит, она могла возникнуть, только когда Земля частично остыла и условия стали меняться. Вот тут-то и началась История, история зарождения жизни (не будем пользоваться термином *самозарождение,* ведь она зародилась отнюдь не сама, а в очень реальных земных условиях, которые ее в конечном-то счете и породили), и история Земли — тоже достаточно сложная и длительная. И этим историям суждено развиваться вместе, ибо без второй не могло быть первой.

История Земли! В нашу задачу не входит ее описа-

ние. Заметим лишь, что по гипотезе А. И. Опарина — Д. Холдейна первоначально кислород в атмосфере отсутствовал и появился лишь значительно позднее, когда возникли фотосинтезирующие молекулы, подобные хлорофиллу. После этого использование солнечной энергии стало более эффективным, что, безусловно, стимулировало развитие жизни. Вот только один эпизод, но нетрудно заметить, какое огромное влияние он оказал на историю жизни.

Ну а сама эта история? Жизнь, несомненно, зародилась в океане и с момента зарождения до нынешних форм прошла ряд последовательных этапов. Каких? Д. Бернал характеризует их так:

от атома до молекулы;

от молекулы до полимера;

от полимера до организма.

Иными словами: органической эволюции жизни в ее дарвиновском понимании предшествовала эволюция химическая, возможно, гораздо более длительная.

Из каких же конкретных процессов складывалась химическая эволюция?

На первой стадии из воды, метана и аммиака произошло формирование промежуточных органических молекул, характерных для жизни, — аминокислот и азотистых оснований. Эти молекулы и явились составными частями «первичного бульона» Холдейна — Опарина.

На втором этапе в этом первичном бульоне возникают полимеризованные молекулы. Здесь Бернал впервые произносит слово жизнь, называя ею динамическую организацию процесса существования этих полимеров.

Наконец, на третьем этапе осуществляется переход от простой метаболизирующей среды, лишенной каких бы то ни было специфических границ и внутренних различий, к организму, обособившемуся от окружающей его неживой природы. Венцом этой стадии является «эукариотическая» (содержащая ядро) клетка. Ее Бернал связывает с подлинным возникновением жизни, откуда начинается органическая эволюция, которую изучает дарвинизм.

Мы не будем вступать в дискуссию с Опариным, Холдейном, Берналом о деталях и частностях предложенных ими гипотез. Нас интересует другое: какое место принадлежит вирусам в этой иерархии усложнений? Ответить на этот вопрос совсем не просто. Ведь Бернал при всей четкости своих формулировок слово «жизнь» употребляет дважды: первый раз, когда говорит о полиме-

рах и о динамической организации их существования, а второй — при характеристике ядерной клетки, дающей подлинное (!) начало жизни.

Итак, некая первичная жизнь, с одной стороны, и подлинная жизнь — с другой! Откуда такая неточность понятий? Можно подумать, что мы покинули прочные основы естественнонаучного познания и ступили на шаткие подмостки парапсихологии. Поразительно, что каждый новый научный авторитет, способствующий выяснению каких-то конкретных деталей в процессе возникновения жизни, в коренной вопрос о *границе* живого и неживого вносит... да простят нам авторитеты... новую путаницу. Возьмем, к примеру, Холдейна. Этот выдающийся ученый, опубликовавший в 1929 году фундаментальный труд «Возникновение жизни», ввел в научную литературу термин... полужизнь. Причем полуживыми он считал и вирусы, способные существовать в присутствии такого широкого набора ферментов, какой можно найти только в живой клетке, и составные части самой клетки, которые он называет «многочисленными полуживыми химическими молекулами, взвешенными в воде и заключенными в маслянистую пленку».

Очень мудрые слова сказал Сергей Есенин: «Лицом к лицу лица не увидать...» Впрочем, народная мудрость уже давно определила то же самое пословицей: «За деревьями леса не видно». Чтобы разобраться в существе дела, от него полезно отдалиться и встать на почву неких незыблемых фактов. Обезьяна — не человек, это бесспорно! Человек — не обезьяна, надеемся, что это тоже именно так. Но когда Э. Дюбуа нашел кости питекантропа, одни специалисты объявили, что это кости животных, а другие столь же уверенно утверждали принадлежность этих костей к скелету человека. В общем, по-своему правы и те и другие. Все зависит от того, что понимать под словом «человек» или «человечество».

Примерно те же коллизии — при определении границ жизни. Еще недавно верх диалектики заключался в признании следующей цепи событий, как ее живописует со слов Д. Холдейна Дж. Свифт:

Под микроскопом он открыл, что на блохе
Живет блоху кусающая блошка;
На блошке той — блошинка-крошка,
На блошке той — блошинка-крошка,
Блошиночка... и так ad infinitum *.

---

* До бесконечности.

Но оказывается, что не до бесконечности, а до... бактериофага. Когда в 1917 году Ф. Д'Эррель открыл паразитов бактерий, то есть бактериофагов, он нашел самого маленького «блошонка». «Блоха бактериофага была бы величиной с атом, а атомы не могут вести себя как блохи!» — восклицает Холдейн, и в этом он имеет огромное число единомышленников от Лукреция Кара до Мариэтты Шагинян: «Звено, соединяющее живое с неживым, лежит где-то между клеткой и атомом». Великолепные слова, особенно для 1923 года. Через 20 с лишним лет Бернал уточнит: между клеткой и атомом лежат молекулы и полимеры. С молекулами типа отдельных аминокислот или азотистых оснований жизнь связана быть не может. Эти молекулы явились лишь частями первичного бульона, в котором зародилась жизнь.

Но что, собственно, значит зародилась? Бернал полагает, что это зарождение связано с образованием полимеров, существованию которых присущ некоторый динамизм. Вот здесь-то и возникает впервые термин жизнь, или полужизнь по Холдейну. Динамичные полимеры — это бактериофаги (да и вирусы вообще). Живые они, полуживые или мертвые? В конце концов, как и в случае с костями питекантропа, это зависит от точки зрения. И мы с вами в предыдущей главе уже в этом убедились.

Но главное состоит в другом. Стадии «полуживых» динамических полимеров в истории возникновения жизни на Земле не могло не быть. Холдейн утверждает, что жизнь (видимо, полужизнь по его же терминологии) находилась на этой, то есть вирусной стадии многие миллионы лет, прежде чем подходящий набор элементарных единиц оказался собранным в первой клетке.

Чрезвычайно интересны его рассуждения о том, что эта первая клетка — вероятный предок всех клеточных организмов на Земле (причем единственный предок!) — явилась на свет после множества неудач. Но уже (случайно!) возникнув, она располагала столь неизмеримыми преимуществами перед своими конкурентами, что клеточной жизни не нужно было возникать многократно; все ныне известные формы, по-видимому, потомки той первой клетки. Именно поэтому молекулы живых тел асимметричны, хотя ничто в природе не мешает образованию их пространственных антиподов.

Появление первых клеток как итог вероятностного процесса (случайного, если хотите!) — достойная предтеча дарвиновского отбора в популяции клеточной особи любой степени сложности и блистательный финал химической эволюции. К сожалению, все это имеет весьма относительную ценность применительно к нашему предмету. Ведь рождение клетки — конец «вирусной» стадии жизни. Эта стадия (как этап возникновения жизни на Земле) давно окончилась, иначе не было бы даже попыток написать эту книгу. Но вирусы остались. «Полужизнь» осталась и внутри клетки в виде ее органелл и компонентов.

Как же соотносятся эти миры между собой? Что такое современные вирусы: потомки тех динамических полимеров, которые давно исчезли, заблудившиеся органоиды современных клеточных организмов или... впрочем, нам надо изменить стиль изложения. Происхождение вирусов — достаточно определенный раздел в современной вирусологии, и мы не сможем сдвинуться с места, не рассмотрев этот раздел во всех подробностях.

Споры о происхождении вирусов начались сразу же вслед за открытием первых представителей царства Вира, и можно смело сказать, что они никогда не прекратятся. Профессор В. И. Товарницкий вспоминает тридцатые годы, когда «...в научных кругах и в широкой печати велись ожесточенные дискуссии о природе вирусов. Много в то время вокруг этого вопроса было поломано копий и разыграно дискуссионных баталий. Сейчас совершенно ясно, что споры эти в большинстве случаев были беспочвенны и преимущественно словесны. Для обоснованных дискуссий в то время не хватало еще очень многих фактов и экспериментального материала». С этими словами нельзя не согласиться — действительно, не хватало. Ну а сейчас хватает? Посмотрим...

Что доподлинно известно? Прежде всего то, что вирусы *произошли*! Не комично ли выглядит такая сентенция в главе о происхождении вирусов? Нет! Утверждение, что вирусы *произошли*, может быть как нельзя лучше расшифровано словами виднейшего современного вирусолога, нобелевского лауреата С. Луриа: «вирусы... имеют свою эволюционную историю, если не вполне, то во всяком случае в известной степени независимую от эволюции организмов, в которых они репродуцируются». Ну а коль скоро это так, то понятно существование по

крайней мере трех взаимоисключающих гипотез по этому поводу:

1) вирусы — потомки бактерий, результат их регрессивной эволюции;

2) вирусы — «заблудившиеся» клеточные органоиды (рибосомы, фрагменты хромосом);

3) вирусы — потомки доклеточных форм жизни, из которых произошли и клетки, с одной стороны, и нынешние представители царства Вира — с другой.

Сразу оговоримся: ни одна из этих гипотез экспериментально не доказана, да и трудно представить себе прямое подтверждение какой-либо из них даже в наш век, когда, по образному выражению В. И. Товарницкого, «молекулярная биология вирусов... стала своеобразной поэмой о простейших неклеточных формах жизни, реализующих свои биологические потенции на уровне молекул и их взаимодействий». Тем не менее эти гипотезы существуют, и в каждой из них заключен немалый заряд достоверности, хотя и в значительном разбавлении вероятными, возможными, а быть может, и... невозможными ситуациями. Попробуем разобраться в этих гипотезах, ни на минуту не забывая, что вирусы имеют свою собственную эволюционную историю, а всякая история, в том числе и естественная, должна с чего-то начинаться.

Могла ли история происхождения вирусов начинаться с бактерий, то есть можно ли представить себе, что все представители царства Вира произошли от бактерий?

Прежде чем обстоятельно ответить на этот вопрос, необходимо вспомнить, какой расцвет переживала бактериология в период, когда вирусология только зарождалась. На протяжении всего нескольких десятилетий были открыты возбудители опаснейших инфекционных заболеваний. От одного перечисления разгаданных инфекций может закружиться голова: 1873 год — открытие возбудителя проказы, 1882 — туберкулеза, 1883 — холеры, 1884 — дифтерии и брюшного тифа, 1885 — столбняка, 1887 — коклюша, 1891 — дизентерии, 1894 — чумы.

Параллельно с выделением возбудителей активно формировались меры борьбы с ними — дезинфекция, вакцинопрофилактика, серотерапия (лечение сыворотками)... Как было не поверить в могущество бактериологии, в универсальность мира бактерий!

У колыбели первого законорожденного вируса — возбудителя мозаичной болезни табака Д. И. Ивановский и М. Бейеринк спорили о природе открытых заразных начал — контагий. Спор этот завершился победой Ивановского, полагавшего, что открытый им агент — живое, фильтрующееся через бактериальные фильтры существо, а не жидкое ядовитое вещество типа токсина бактерий. Однако в умах целого поколения микробиологов живой организм каких угодно малых размеров не мог не ассоциироваться с бактериями, либо малыми по размеру, либо...

В 1910 году микробиолог Д. Фонтес, фильтруя через бактериальные фильтры старые культуры туберкулезных палочек, обнаружил, что в фильтратах содержится нечто способное в дальнейшем развиваться на питательных средах в колонии микроорганизмов, которые хотя и отличаются по ряду свойств от классических палочек Коха, но тем не менее являются, несомненно, возбудителями туберкулеза.

Открытие Фонтеса получило подтверждение и с жаром было подхвачено в 20-е годы великим Кальметтом, обессмертившим свое имя созданием противотуберкулезной вакцины БЦЖ («бациллы Кальметта и Герена»). Именно А. Кальметт ввел термин «туберкулезный ультравирус», после чего аналогичные формы были описаны у возбудителей дизентерии, брюшного тифа, паратифов, дифтерии, чумы, холеры и многих других болезней.

Сейчас, с высоты конца 80-х годов XX века, легко критиковать заблуждения пионеров науки и говорить, например, о том, что фильтруемость бактерий — явление, имеющее отношение к регенерации, но отнюдь не к происхождению вирусов. Куда большей заслугой является лекция выдающегося румынского микробиолога С. Левадити в Институте Пастера в 1920 году, когда он протестовал даже против термина «туберкулезный ультравирус» и утверждал, что собственно вирусы обладают совсем другими свойствами, чем вирулентные элементы фильтратов микробов.

Однако этот поистине вещий голос не был услышан ни Кальметтом, ни другим выдающимся французским микробиологом — Ш. Николлем. В целой серии статей и лекций в College de France и, наконец, в большом труде «Судьба инфекционных болезней» этот ученый развил теорию о том, что в эволюционном цикле любых бактерий существуют невидимые фильтрующиеся фор-

мы — стадии ультравируса. Отсюда уже рукой было подать до гипотезы о том, что все вирусы произошли от бактерий. «Инфрамикробы,— писал Николль,— постепенно отделились от видимых микробных форм, быть может, ведя свое происхождение от тех эндогенных зернистостей, которые у некоторых групп микробов... характеризуют наиболее активный тип с точки зрения патогенности».

Теория Николля была стройна и изящна: существует некая лестница регрессивной эволюции: бактерия→фильтрующаяся форма бактерий→фильтрующиеся вирусы. Фильтрующаяся форма бактерий — та ступенька лестницы, где еще возможно балансирование, откуда еще возможен возврат к бактерийной форме и откуда постепенно отщеплялись истинные ультравирусы.

Николль думал и поступал как настоящий бактериолог: истинные вирусы (истинными он, кстати, непосредственно не занимался) были неотличимы от фильтрующихся форм бактерий по главному признаку — способности проходить через бактериальные фильтры и при этом сохранять биологическую активность. Если учесть, что ультрафильтрация — основной методический прием выделения вирусов вплоть до 30-х годов, ход мысли Николля весьма трудно оспорить. Так возникла теория происхождения вирусов за счет регресса бактерий.

В истории человечества немало примеров мнимого авторства. Достаточно вспомнить, кто открыл Америку и в честь кого она называется. С. Цвейг убедительно доказал, что Америго Веспуччи не виноват в случившемся. Ну а Колумб разве виноват? Факт остается фактом: так случилось, и вряд ли когда-нибудь истина в этом вопросе восторжествует, даже если удастся воспользоваться советом В. В. Маяковского и открыть Америку вторично.

В свете этой гигантской «неточности» наш пример выглядит сущей безделицей: теория регрессивной эволюции бактерий в вирусы в истории вирусологии связана с именем... Р. Грина.

Молодой американский вирусолог опубликовал в 1935 году в журнале «Nature» статью под названием «О природе фильтрующихся вирусов». В этой статье объемом в... две страницы он сформулировал гипотезу о происхождении вирусов из бактерий, не цитируя Николля. Мы осмелимся предположить, что в этом факте не было ни невежества, ни нескромности (в их житейском

понимании) Грина. Нам кажется, что все дело в эгоцентричности молодой науки вирусологии, представителем которой был Грин. Вирусолог середины 30-х годов уже не нуждался в такой связи с бактериологией, как микробиологи предшествующих десятилетий.

1935 год знаменателен для вирусологии. В этом году У. Стенли показал, что вирус мозаичной болезни табака — нуклеопротеид, который может быть получен в химически чистом виде и даже... в виде кристалла. По сути дела, современная молекулярная биология вирусов началась именно с этой работы Стенли, отмеченной Нобелевской премией.

В 1935 году Грин сформулировал свою гипотезу о происхождении вирусов из бактерий, и хотя он не пользовался данными Стенли, его рассуждения были типичными для вирусолога, понимающего специфику вирусного паразитизма. Именно поэтому маленькая статья Грина стала вехой в истории вирусологии, и его гипотеза была подхвачена и развита в дальнейшем таким универсальным «биологическим полиглотом», каким является нобелевский лауреат Ф. Бернет.

В юбилейной речи по поводу своего семидесятилетия Бернет много говорил о путях научного познания вообще и о своем творческом методе. В частности, он отметил, что нацело теряет интерес и даже начинает испытывать отвращение к пройденным этапам своего творческого пути. Он никогда не возвращается к проблемам, которыми уже однажды занимался. И действительно, вот уже многие годы мир знает Бернета-иммунолога, автора одной из ведущих теорий образования антител в организме.

Но в 1943 году Бернет еще не испытывал к вирусологии никакого отвращения, и именно тогда была опубликована его небольшая по объему, но весьма значительная по содержанию книга «Вирус — как организм». В ней Бернет развил гипотезу Грина и насытил новыми фактами, которые накопило человеческое познание за самое бурное в новейшей истории десятилетие.

Модернизированные Бернетом взгляды Грина выглядели в 1943 году примерно так. В процессе упрощения организации и потери способности к самостоятельному обмену веществ паразитические бактерии должны были дойти до такой стадии, когда окружающая их полунепроницаемая оболочка стала пределом и помехой для дальнейшей эволюции. Потеря оболочки сняла эти ограничения, так как образовавшийся организм мог теперь

свободно присоединять к себе компоненты хозяина и использовать чужие (хозяйские) ферменты для синтеза необходимых соединений.

Нельзя не признать, что эта система взглядов действительно не нуждается в бактериологических предтечах. Рассуждения Грина — Бернета весьма обстоятельно учитывают биологию паразитизма. Вот почему нельзя не разделить мнение профессора ботаники Иллинойского университета Л. Блэка, который поставил Грина в число наиболее крупных теоретиков и философов вирусологии после Ивановского, открывшего мир этих неведомых существ. «На меня произвело впечатление, — сказал Блэк в 1964 году в Москве на конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Д. И. Ивановского, — воображение Грина, его проницательность, с которой он представил... полное описание возможной картины происхождения и эволюции вирусов... ведь он выдвинул свою гипотезу до того, как вирус был выделен или обнаружен в электронном микроскопе, а также значительно раньше того, как стало известно, что нуклеиновая кислота и белок являются существенными компонентами... вирусных частиц».

Все это так. Но как обстоит дело сегодня, когда хорошо известна и электронно-микроскопическая и биохимическая организация вирусов? Каковы современные аспекты теории о регрессивной эволюции бактерий в вирусы? Говоря словами С. Луриа, эта теория в ее первоначальной форме имеет весьма мало сторонников. Слишком велик разрыв между вирусами и клеточными паразитами (бактериями или простейшими). Он не заполняется рассуждениями о регрессе, ибо вирусный нуклеокапсид (а именно такова биохимическая анатомия вириона — соединение нуклеиновой кислоты и белка) не является аналогом клетки, как бы далеко ни зашло ее упрощение. Белковые капсиды вирусов подобны клеточным органеллам, состоящим из белковых субъединиц, но не клеточным мембранам. Вирусы имеют оригинальное неклеточное строение, и оно никак не «выводится» из клетки: можно сравнивать анатомию мартышки и человека, но вряд ли стоит сопоставлять органы морской звезды и лисицы.

Не помогает гипотезе и тот факт, что между вирусами и полноценными бактериями находятся две группы промежуточных форм: риккетсии и хламидозоа. Что они собой представляют?

Риккетсии — это мелкие бактерии, размножающиеся путем деления (*чего никогда не делают вирусы*), обладающие достаточно автономной системой продукции энергии (*чего нет у вируса*) и имеющие оболочку, весьма напоминающую бактериальную мембрану (*опять-таки нацело отсутствующую у всех вирусов*). У риккетсий дефектен набор ферментов, поэтому для размножения они нуждаются в условиях живой клетки и не растут на искусственных питательных средах, но в общем — это маленькие, дефектные бактерии.

Хламидозоа (возбудители трахомы, пситтакоза и других заболеваний) также сходны с бактериями, но регресс зашел здесь еще дальше. У них нет сплошной жесткой клеточной стенки, но в поверхностных слоях содержатся соединения, родственные бактериальным мембранам.

Главное же состоит в том, что и риккетсии, и хламидозоа *делятся* и только таким путем производят свое потомство, в них содержится *два типа нуклеиновой кислоты* — ДНК и РНК. Вирусам не присуще ни то, ни другое. В процессе регресса функции утрачиваются, но невозможно себе представить, чтобы при этом одна нуклеиновая кислота взяла на себя функции обеих! А ведь только так могли произойти вирусы (РНК- или ДНК-содержащие) из бактерий с четко разделенными по своей функциональной принадлежности нуклеиновыми кислотами.

Похоже, что гипотеза Грина не выдержала испытание временем. Ее наиболее горячие адепты, как и некоторые доброжелательные противники, сейчас иначе толкуют вопрос о происхождении вирусов и их связи с элементами клеток. Но об этом — ниже. Завершая этот большой раздел истории блужданий человеческой мысли, нам хотелось бы мельком вспомнить об одном грустном эпизоде.

В 50-е годы фильтруемость бактерий неожиданно вновь стала весьма «актуальной» проблемой. Неожиданно воскресли методические приемы первых лет XX века и возникли претенциозные и безграмотные формулировки: «Каждый микроб может превратиться в вирус, каждый вирус в микроб»... История вынесла суровый приговор и формулировкам, и их автору Г. М. Бошьяну. Комментарии излишни.

Судьба научных гипотез весьма различна. Некоторые из них забываются нацело или сохраняются в памяти людей как образец нелепости, явных заблуждений. Та-

ковы гипотезы о теплороде (флогистоне), весе эфира, гомункулюсе — маленьком человечке, из которого развивается взрослый человек. Есть гипотезы неверные в основном, главном, но точно отражающие детали явления, а потому в чем-то до поры до времени полезные (геоцентрическая гипотеза Птолемея). Есть, наконец, гипотезы-провидения, полностью подтверждаемые много лет спустя. Именно такими оказались воззрения древних стихийных диалектиков и материалистов — Гераклита, Фалеса, Демокрита. И все же большинство научных гипотез содержит в себе, как правило, лишь крупицу истины, которая и остается в памяти человечества.

Только некоторые — и, увы, очень редкие — гипотезы так точно и глубоко отражают суть явлений, что их ценность не исчезает никогда. Но это уже не гипотезы — это теории, это бесценные сокровища человеческого познания, которые никогда не будут отменены. Развиваясь по спирали, познание только углубляет эти представления, а человечество все более и более поражается гениальности этих творцов.

Таков, например, закон Д. И. Менделеева. Открытый 1 марта 1869 года, он, по словам академика Б. М. Кедрова, «...продолжал постоянно совершенствоваться, сначала в области химии, ...затем в области физики, геохимии и астрофизики, куда он распространился уже в нашем веке. В XX веке этот закон составил прочную основу всего современного учения о веществе... В самое последнее время начинает выясняться, что он касается и элементарных частиц, свойства которых также обнаруживают своеобразную периодичность в зависимости от массы частицы».

Нам лично кажется, что эта зависимость от массы нуклеиновой кислоты лежит и в основе всей эволюции вирусов. Пока же нам хочется сказать, что в вопросе о происхождении вирусов такой теории нет. Есть гипотезы. Одну из них мы разобрали. И пришли к выводу: сейчас почти никто не считает, что вирусы возникли в результате деградации бактериальной клетки, но...

Вспомним забытого Николля. Ведь он полагал, что субклеточные инфрамикробы могли произойти либо от целых бактерий, либо от... эндогенных зернистостей этих бактерий. Правда, Грин об этом не говорил, но ведь он вообще не вспоминал о Николле. Тем не менее у колыбели гипотезы о регрессивной эволюции клеток как причине рождения вирусов стоят оба этих ученых. И нужно

признать, что в самой этой гипотезе есть элемент, который весьма заманчив для молекулярных биологов, знающих, из чего состоят и как функционируют субклеточные структуры.

Итак, гипотеза вторая. Как заметил Д. Уотсон в начале пятидесятых годов, «...среди наиболее прозорливых генетиков бытовало подозрение, что вирусы — это нечто вроде чистых генов». Среди этих наиболее прозорливых ученых был учитель Уотсона — профессор С. Луриа.

Вместе с физиком-теоретиком М. Дельбрюком этот очень известный микробиолог с конца сороковых годов сосредоточенно работал над изучением размножения фагов, то есть вирусов, живущих в бактериях. Луриа понимал, одного только биологического изучения «чистых генов» (то есть фагов) недостаточно, чтобы раскрыть законы регулирования наследственности клеток. Он был убежден, что для истинного проникновения в суть этих вопросов необходимо познать химическое строение генов. Эту задачу он возложил на своего ученика Уотсона, которого послал в Европу изучать химию наследственных структур. Что из этого получилось, известно всем. Д. Уотсон и Ф. Крик разгадали структуру генетического кода и создали свою «двойную спираль».

Но это уже другой вопрос.

Нас интересуют сейчас подозрения о том, что вирусы можно рассматривать как заблудившиеся клеточные компоненты. Оказывается, подозрения такого рода были высказаны еще в 1922 году генетиком Г. Мюллером. Во взглядах Ш. Николля они тоже присутствовали. Во всяком случае их там можно усмотреть. Во взглядах Грина таких подозрений не было, но, внимательно читая его гипотезу, сформулированную в 1935 году, 30 лет спустя Блэк усмотрел в ней намек на мысли Мюллера. Вот что он писал: «...тщательное знакомство со статьей Грина приводит к выводу, что его гипотеза должна и сейчас (то есть в 1964 году) привлечь наше серьезное внимание в свете концепции о том, что вирусы могли возникнуть из органелл клетки».

Будем справедливы и последовательны: Грин не думал о такой возможности, но, читая его работу сегодня, об этом действительно думаешь. Такова особенность научного мышления. В этом одна из главных непреходящих ценностей научных гипотез, даже не выдержавших испытания временем и не превратившихся в теории и законы.

Вирусология слишком еще молодая наука, чтобы можно было пренебрегать ассоциациями.

Что же именно напоминают вирусы? Уже с 30-х годов после работ У. Стенли стало ясно, что вирусы — это нуклеопротеиды, соединение белка с нуклеиновой кислотой: ДНК-содержащие вирусы — дезоксирибонуклеопротеиды, РНК-содержащие — рибонуклеопротеиды. В клетке любого происхождения нуклеопротеиды играют выдающуюся роль, так как дезоксирибонуклеопротеидами являются хромосомы, а рибонуклеопротеидами — рибосомы.

Могут ли «заблудиться» эти важнейшие клеточные компоненты и стать родоначальниками самостоятельных паразитических существ? Луриа находит, что могут. Опровергая гипотезу Грина о деградации бактерий в вирусы, он тем не менее считает, что вирусы (во всяком случае, ДНК-содержащие) — итог регрессивной эволюции клеточных органелл. Он полагает, что этот процесс мог касаться как паразитических, так и независимых клеток высших организмов. Вирусы как порождение клетки животного, растения, человека! А если это порождение произошло не только в истории, но может происходить и теперь? Возможно ли это?

«Возможно», — скажем сразу и категорически, но... позвольте вернуться к этому в главе, посвященной раку. Именно там мы сможем обсудить эту гипотезу так, как она того заслуживает. Пока же вновь поговорим о вирусах как возможных потомках самостоятельно эволюционировавших доклеточных форм «преджизни» или «полужизни».

Как реально могли вирусы произойти таким путем? Вот как вслед за Холдейном и Берналом описывает этот возможный процесс академик АМН СССР В. И. Вотяков: «...На какой-то стадии остывания планеты, когда температура ее поверхности снизилась до нескольких сот градусов и образовалась твердая кора из тугоплавких элементов, атомы водорода, азота, кислорода и углерода (естественно, и многих других, но эти — главнейшие) стали объединяться в молекулы. Высокая реакционная способность водорода обеспечила образование аммиака, метана, углекислого газа, водяных паров, цианистого водорода. Предполагается, что в силу ряда причин (например, высокой плотности перечисленных газов, водяных паров, меньшей скорости вращения Земли, благодаря чему слой газов над ней достигал не десятков, как те-

перь, а сотен километров) атмосферное давление у поверхности равнялось ста пятидесяти—двумстам атмосферам».

Отсутствие озонового щита позволяло жестким солнечным лучам врываться в этот слой газов без потерь, что вызывало их ионизацию. К тому же в небе остывающей Земли постоянно громыхали грозы, сверкали молнии. А как показано в экспериментах, при пропускании через смесь горячих газов, содержащих пары воды, электрических разрядов, особенно, если эти газы находятся под высоким давлением, легко образуются различные органические соединения: аминокислоты, углеводы, пурины и пиримидины. Все перечисленные вещества, в свою очередь, в подобных условиях могут объединяться дальше, в более крупные агрегаты, такие, как нуклеиновые кислоты, обладающие двойной спиралью, например ДНК.

Какое-то время вся эта органика находилась в атмосфере, но наступил момент (через десятки, а может, сотни миллионов лет), когда кора охладилась настолько, что газы и пары воды стали конденсироваться и падать на поверхность, заполняя своеобразным бульоном все углубления и низины. Сравнение с бульоном Вотяков приводит не случайно, ибо охлажденная кора все же была еще достаточно горяча и во многих местах бульон кипел. Ну а при кипении что-то испаряется больше, что-то меньше, в результате чего концентрация органических веществ повышается. Не исключено, что вследствие активных геологических процессов первичный океан не раз менял свои очертания, от него отделялись моря и озера, в которых концентрация повышалась еще больше.

Как бы то ни было, но под действием физических и химических факторов из отдельных мелких и средних молекул органических веществ стали образовываться крупные их агрегаты. Здесь уместно вспомнить и недавно высказанную гипотезу о важной роли глины в создании таких крупных агрегатов. Первая из осадочных пород — глина — обладает большой адсорбционной способностью, она к тому же не только концентрирует многие химические соединения, но и упорядочивает их расположение. По крайней мере авторы «глиняной» гипотезы шутят: мол, не случайно в Библии говорится, что бог слепил Адама именно из глины.

Одно из важнейших свойств ДНК — способность к саморепликации (построению копий по первичной мат-

рице), по-видимому, и послужило основой для процесса воспроизводства нуклеиновых кислот в достаточно большом количестве. А затем произошла их ассоциация с белковыми молекулами, что и привело к возникновению вирусов. Но эта ветвь эволюции оказалась тупиковой: дальнейшего усложнения организации не произошло, хотя одновременно в каком-то другом участке океана или в отдельном, изолированном море дело продвинулось вперед успешнее, и органические вещества типа первичных вирусов сумели обзавестись протоплазмой и стать клеточными организмами.

Прошло какое-то время (десятки, сотни миллионов лет?), и после очередного геологического катаклизма вирусы и клетки встретились. Поскольку клетки «научились» питаться более простыми химическими соединениями, а вирусы этого не умели, им пришлось стать внутриклеточными паразитами, каковыми они и являются до сих пор. Ну а так как гены клеток и вирусы создавались по одной схеме и из одинаковых веществ, вирусы стали не просто внутриклеточными, а внутригенными паразитами, привносившими при своем внедрении в клетку массу новой информации. Именно этим и определяется, собственно говоря, быстрая эволюция живой материи.

ГЛАВА ТРЕТЬЯ.

КАК УСТРОЕНЫ ВИРУСЫ

Обсудив и поспорив по поводу того, «откуда они родом», пришла пора наконец представить вам нашего героя: нарисовать портрет, сообщить о внутреннем строении, об излюбленном месте жительства и родственниках... Короче, заполнить анкету. Но так же, как и анкета, предъявляемая каждым из нас при устройстве, например, на работу, лишь в очень малой степени способна охарактеризовать человека, и потому кадровики требуют дополнять ее другими документами (автобиографией, трудовой книжкой, копиями различных дипломов и справок), так и по отношению к вирусу голая анкета мало что о нем расскажет. И чтобы анкета «заговорила», мы решили не ограничивать себя узкими рамками сокращенной схемы, а попытаться достаточно подробно изложить не только сами факты, но и путь, по которому, добывая их, шла наука.

Истинные научные открытия отличаются от ложных

тем, что последующие движения человеческой мысли их никогда не отметают. Никем и никогда не будет отменена ни теорема Пифагора, ни классификация растений К. Линнея, ни Периодическая система элементов Менделеева. Как бы ни был высок уровень знаний, этим творениям ума всегда найдется соответствующее место, ибо путь познания идет по спирали. Законы Ч. Дарвина действуют и в мире вирусов, о котором ученый не имел ни малейшего представления! Разве это не удивительно! Впрочем, как именно действуют, мы поговорим дальше и наверняка поспорим. А пока вернемся к структуре вириона.

Мы полагаем, что читатель достаточно хорошо представляет себе, что такое белки и нуклеиновые кислоты. Коль скоро это так, осталось их сложить — и вирус готов. Совсем, как говорится в веселой оперетте, «...к каждому слову прибавляешь частичку «ус», и латынь готова». Не нужно обучаться латинскому языку, надо только научиться складывать.

Увы! Кое-где правила арифметики бессильны. Как справедливо отметил один из крупнейших современных биологов Л. Берталанфи: «Зная все о том, что такое один, и зная, что один и один составляют два, мы еще не знаем всего о том, что такое два, ибо тут добавляется еще какое-то «и», и надо знать, что этот элемент «и» вносит с собою».

Для врача-вирусолога, имеющего дело с инфекционным вирусом, утверждение «вирус=нуклеиновая кислота+белок» просто ничего не означает. При попытках обнаружить вирусы, например заражая животных, куриные эмбрионы или тканевые культуры, слагаемые вируса (как суммы!) никак не выявляются. Разрушая клетки, убивая животное, вирус выступает как единое целое, состоящее из разных компонентов, диалектически связанных между собой. Вирусолог-биолог *стихийно* стоит на позиции Берталанфи, на позициях *органицизма*, то есть такой системы взглядов, которая исходит из невозможности сведения сложного к простому и объектом своего исследования согласна принимать лишь ту или иную степень целостности, тот уровень организации, который адекватен характеру изучаемых функций и свойств. Характеру биологических потенций вируса-паразита адекватен весь вирус как единство его компонентов. Ни один из этих компонентов не подменяет и не может заменить их единства.

Но... что же это означает? Что вирус не состоит из белка и нуклеиновых кислот? Достаточно нам слишком уж сильно запротестовать против формулы: вирус=белок+нуклеиновая кислота, как мы попадаем в дебри витализма. «И» Берталанфи становится уж слишком кантовской «вещью в себе». У биохимиков и биофизиков, занимающихся изучением структуры вирусов, есть подспудная мысль, что, познав свойства каждого компонента в отдельности, можно уяснить себе природу всего возбудителя в целом. Иными словами: эти исследователи стихийно стоят на позициях *редукционизма*, то есть такого принципа исследования, который основан на убеждении, что путь к познанию сложного лежит через его расчленение на все более и более простые составные части и изучение их природы и свойств.

Кто же прав?

Прямым детищем редукционизма является вся современная молекулярная биология, значение которой для науки невозможно переоценить. Крупнейший физик нашего времени Н. Блеккет справедливо заметил, что «молекулярная биология в такой же мере революционизировала науку о живом мире, как квантовая теория революционизировала ядерную физику несколько десятилетий тому назад». Может ли такое прогрессивное «дитя» родиться от порочной системы взглядов? Видимо, нет. Но что же делать нам с «и» Берталанфи? Ведь он прав: вирус все-таки *не просто* нуклеиновая кислота+белок.

Видимо, дело в том, что не нужно противопоставлять одну систему взглядов другой. Тысячу раз прав академик В. А. Энгельгардт, говоря, что «существенно важную... методологическую значимость надлежит признать за такой ориентацией научного поиска, которая бы от наиболее примитивных, элементарных, в основном молекулярных уровней, где господствует современный редукционизм, вела бы в обратном направлении, к уровням все более возрастающей сложности организации, к системам, приобретающим новые свойства и функции». Такую ориентацию мыслей он называет *интегратизмом*.

Ориентация мыслей весьма немаловажный фактор познания. Л. А. Зильбер говорил, что «идея исследования важнее, чем метод!» Ориентировать свои мысли в плане интегратизма — это значит прежде всего понять, что возникающая новая целостность обладает качественными признаками, которых не было у включенных в ее состав частей. Сейчас уже не вызывает никаких сомне-

ний то обстоятельство, что новые качественные признаки, присущие целостности и отсутствующие в ее частях, обусловлены многообразными *связями* между частями возникшей целостности. Именно связи и являются теми «и» Берталанфи, которых, безусловно, нет в отдельностях до их интеграции.

Связи эти весьма разнообразны. Здесь и взаимодействие между частями, и утрата некоторых частных свойств при вхождении в состав целого, и появление новых свойств целостности за счет возникновения связей между частями и, наконец, упорядоченность частей, детерминированность их пространственного и функционального взаимоотношения. Все эти черты *интеграции*, так четко формулируемые В. А. Энгельгардтом, чрезвычайно легко иллюстрировать примерами из вирусологии.

Вирус не просто белок и нуклеиновая кислота! Вирус — это белок и нуклеиновая кислота, объединенные (интегрированные) в качественно новую целостность, свойства которой не сводимы к свойствам только белка и только нуклеиновой кислоты при их арифметическом сложении. Чтобы понять это до конца, нужно двигаться от углубленного знания белков и нуклеиновых кислот (то есть от редукционизма) к познанию особенностей биологической *организации*. Несколько перефразировав слова академика А. А. Баева, можно сказать, что путь от редукционизма к интегратизму похож на движение вверх по лестнице, ведущей вниз. И тем не менее шагать иначе в науке нельзя. Интегратизм современной биологии может развиваться только из редукционизма, основываясь на результатах изучения деталей и частностей.

И так было во всех других науках. Таблица Менделеева — высшее и непревзойденное проявление интегратизма в химии — также выросла из химического редукционизма, из бесчисленного количества частных химических сведений. Биология — моложе (хотя и старше одновременно!), но закономерность — та же. Впрочем, таковы законы познания вообще. Об этом образно говорил еще Энгельс в «Диалектике природы»: от суммарного общего взгляда на природу, через метафизические углубления в частности — к диалектическому объединению частей в целое! К счастью, биология вышла уже на этот третий виток, хотя не будем преуменьшать сложностей: каждый шаг по этому витку состоит из тех же трех компонентов: «вообще» — «в частности» — «к интеграции».

Если считать, что целое не сводимо к его частям, но свойства этого целого обусловлены и частями и связями, которые между ними возникают, то нужно признать: есть *нечто,* определяющее правильность этих связей. Собственно, именно эта мысль и лежит в основе витализма всех мастей и оттенков. Пораженные сложностью и совершенством организации живых существ, люди издавна относили идею и выполнение столь совершенной работы только за счет божественного промысла.

Их трудно за это упрекать. Как иначе можно понять, что к молекуле РНК вируса табачной мозаики присоединяется ровно 2130 белковых субъединиц, а не 2129 или 2131? Как тут не вспомнить о боге?

Только последние десятилетия внесли ясность в вопрос о сущности сил, направляющих характер всех уровней интеграции. Эти силы — поток *информации*, мощно направляющий потоки *энергии* и *веществ* в общее «русло жизни». Создавая порядок из хаоса, «творец» обязан был направить поток информации в беспорядочную смесь всего и вся. Без этого никакого творения не было бы!

Создание порядка из хаоса — кардинальное свойство живого. Афоризм «единственным источником биологического порядка является сам биологический порядок» звучит подозрительно, если не оговориться, что речь идет об уже возникшей жизни (ибо когда-то биологический порядок родился не из самого себя!). Ну а если жизнь уже возникла, кто же все-таки регулирует построение белкового чехла вируса мозаичной болезни табака именно из 2130 белковых субъединиц? К счастью, сейчас на этот каверзный вопрос довольно легко ответить благодаря тому, что хорошо изучены основы *интегральной информации* — направляющей силы создания биологического порядка из хаоса веществ.

Явление самосборки, то есть самопроизвольно протекающий процесс образования сложных целостностей из смеси их компонентов, отчетливо демонстрирует, насколько совершенна интегративная информация, записанная в молекулах белка нуклеиновой кислоты того же вируса табачной мозаики, если при реконструкции в пробирке, так же, как и в живой клетке, на одну молекулу РНК приходится 2130 субъединиц белка (ни больше, ни меньше)!

Таковы некоторые общие соображения о структуре вирусов. Перейдем теперь к весьма существенным частностям.

...Вирусы открыл в 1892 году русский ботаник Д. И. Ивановский. Вероятно, история открытия, равно как и объект его — возбудитель мозаичной болезни табака, известны сегодня любому грамотному человеку. Но так было не всегда, что дало право академику АМН СССР В. М. Жданову написать в связи с 90-летием открытия вирусов: «Судьба открытий бывает разная. Одни рождаются с шумом и сенсацией, а затем занимают скромное место в ряду фактов, составляющих фонд той или иной научной дисциплины. Другие вначале не привлекают к себе большого внимания и даже остаются малозамеченными, и лишь в дальнейшем становится ясным их значение, и немеркнущий луч этих открытий освещает путь науки в течение десятилетий. К их числу относится открытие Д. И. Ивановским мира вирусов».

Да, долгое время казалось, что вирус табачной мозаики, так же как открытый Ф. Лефлером и П. Фрошем в 1898 году вирус ящура и даже описанные К. Д'Эррелем и Ф. Твортом в 1915—1917 годах бактериофаги — это все какие-то случайности, какие-то исключения из достаточно уже известного мира живой природы. И только к концу 20-х годов, а возможно, и несколько позже, среди ученых стали распространяться представления о том, что вирусы занимают в биосфере свое особое место.

Если не все, то абсолютное большинство вирусов было открыто при установлении причины какого-либо заболевания человека, животных или растений. И это наложило отпечаток и на отношение к вирусам, и к науке вирусологии, которая их изучает. В ней стали видеть прежде всего раздел патологии, вернее, раздел о причинах патологии, а мельчайшие объекты, исследуемые этой дисциплиной, назвали однозначно — яд (по-гречески яд — вирус).

Пока вирусов было известно немного и еще меньше люди знали о них, ученых вполне устраивала такая простая классификация: вирусы животных, вирусы растений, вирусы бактерий. Но уже к концу 40 — началу 50-х годов это деление перестало удовлетворять. Во-первых, были обнаружены вирусы, которые могли поражать и растения и животных; во-вторых, среди каждой из этих групп их набиралось столько, что требовалась дальнейшая градация. И то один, то другой специалист предлагал свою классификацию.

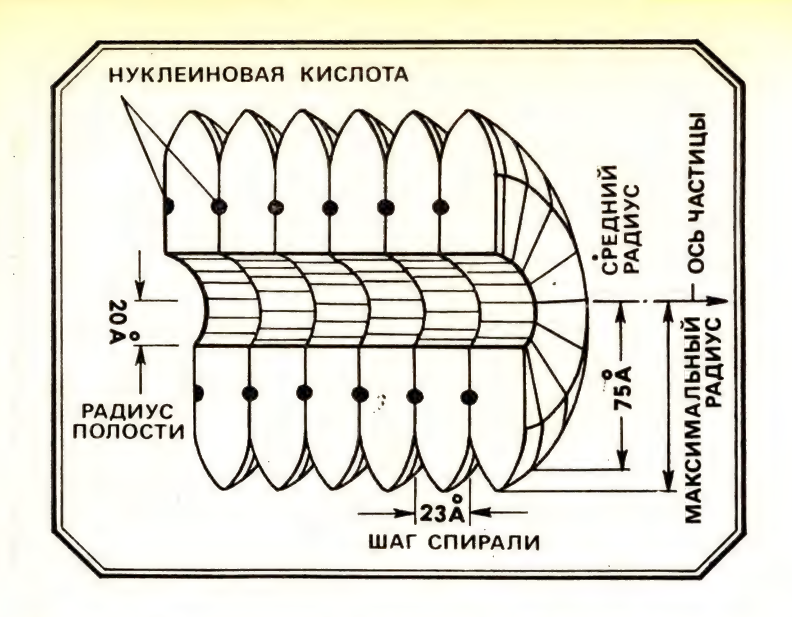
Кто-то закладывал в ее основу способность вирусов

передаваться тем или иным путем, и отсюда пошли и сегодня употребляемые названия — респираторные вирусы (от латинского респиро — дыхание), кишечные вирусы, вирусы, переносимые членистоногими... Другие главным критерием считали клинические признаки вызываемых вирусами заболеваний, что нашло отражение в названиях, которые живут и сегодня: вирусы клещевого энцефалита, геморрагической лихорадки, гепатита, бородавок... Но и эти классификации были недостаточно полными. И потому к концу 60-х годов работа по совершенствованию номенклатуры вирусов вновь активизировалась.

Но в 60-е годы техника вирусологических исследований достигла уже весьма высокого уровня. В это время вирусология перестает быть только опосредованной и описательной, на вооружении ученых появляются методы, чуть ли не в буквальном смысле позволяющие разглядеть каждый отдельный вирион «в лицо» (а измеряются вирионы, между прочим, в нанометрах, то есть миллионных долях метра); а кроме того, расчленить вирион на составляющие его компоненты и исследовать их: в первую очередь нуклеиновые кислоты и белки (вот только когда это стало очевидным!). Так что новые классификации стали строиться на принципиально иной основе.

Хорошо известно, что наследственность всех живых организмов связана с молекулами ДНК, в которой хранится генетическая информация, и РНК, которая служит инструментом выражения этой информации, ее экспрессии. Так устроен и кит, и совсем крохотная вирусоподобная хламидия. И только в истинных вирусах, как мы уже говорили, содержатся молекулы лишь какого-то одного типа нуклеиновой кислоты: либо ДНК, либо РНК. Таким образом, кардинальное отличие вирусов от всех других форм живого состоит в том, что функции разных нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) совмещены в одной, которая одновременно является и хранителем генетической информации, и ведущим инструментом ее экспрессии.

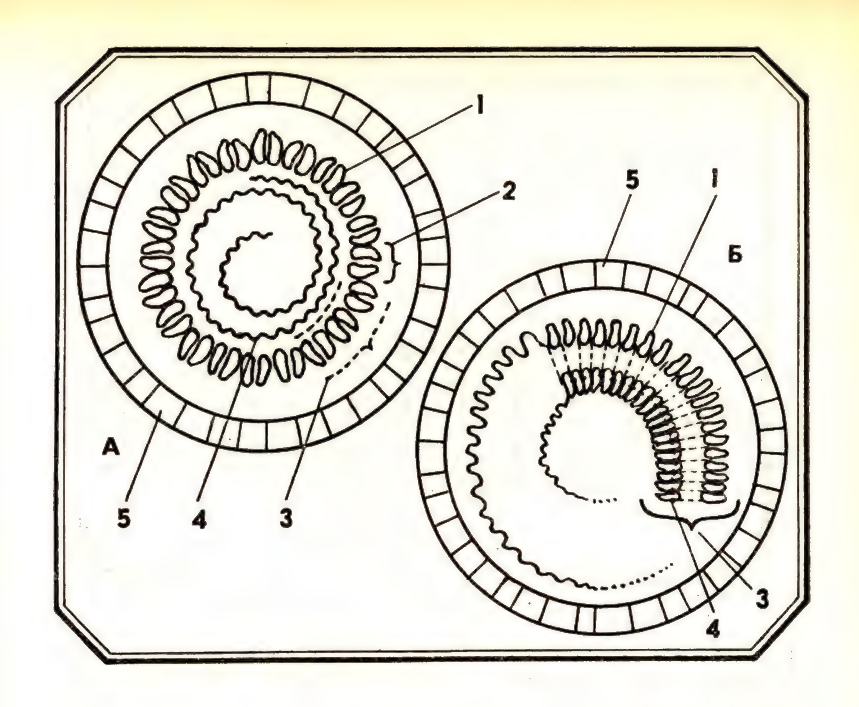
Мы употребили выражение истинные вирусы не случайно, хотя в специальной литературе такого термина нет. Дело в том, что к миру вирусов примыкают еще более примитивные формы, состоящие либо из одной РНК (вироиды), либо из одного белка (прионы). Первые вызывают болезни растений, вторые — некоторые



формы так называемых медленных инфекций животных (в частности, скрэпи — почесуху овец). Природа этих агентов мало понятна. Они, бесспорно, *вирусоподобны*, но большего о них мы пока сказать не можем.

Вернемся к «истинным» вирусам, то есть агентам, состоящим (как минимум) из нуклеиновой кислоты какого-то одного типа и белка. Все они составляют самостоятельный тип (царство) живой природы (Vira — Вира), распадающийся на два самостоятельных подтипа: подтип РНК-содержащих и подтип ДНК-содержащих вирусов. Именно этот молекулярно-биологический критерий лег в основу классификации вирусов, разработанной в начале 60-х годов тремя крупными вирусологами: А. Львовым, Р. Хорном и П. Турнье (система ЛХТ). Заметим: такое деление вирусов было бы невозможно раньше, когда не было ни фактических данных о химическом составе вирусов, ни понимания роли нуклеиновых кислот в организации и функционировании живой материи. Прогрессивный взгляд на классификацию вирусов стал просто необходим лишь в 60-е годы.

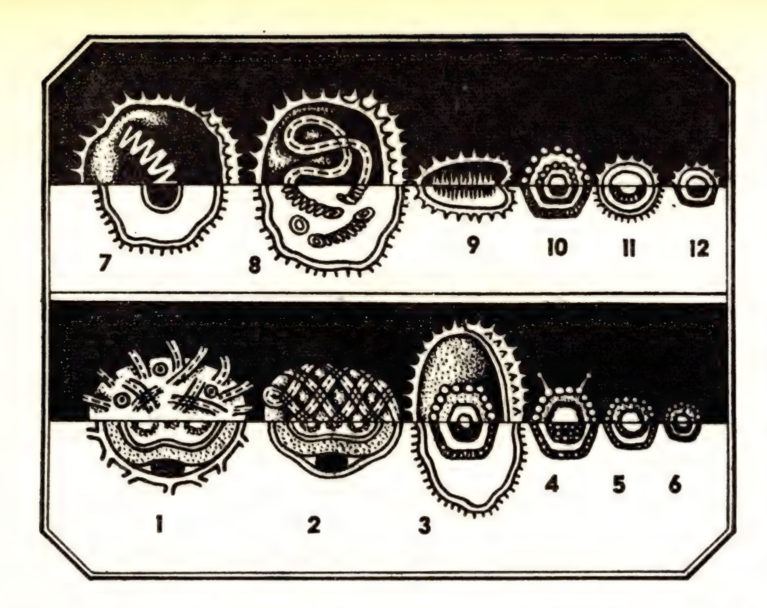
Изучение молекулярной организации вирусов с помощью электронной микроскопии, рентгеноструктурного анализа и других современных методов исследования позволило авторам системы ЛХТ в рамках отдельных



Схематическое изображение «сферического» вируса (а) и вируса со спиральной симметрией (б).
1 — структурная единица (субъединица); 2 — капсомер (морфологическая единица); 3 — капсид; 4 — нуклеиновая кислота; 5 — оболочка.

подтипов — РНК-содержащих и ДНК-содержащих вирусов — выделить *классы*, различающиеся по типу симметрии белковой оболочки нуклеокапсида: спиральной или кубической. Нам нечего добавить к этим названиям, кроме: спиральной симметрией обладает винт, кубической — любой многогранник, вписанный в шар.

Рассмотрим теперь структуру вируса. Как мы уже говорили, в химическом отношении это нуклеопротеид: соединение нуклеиновой кислоты с белком. Но поверх этого нуклеопротеидного «тела» могут быть расположены поверхностные, внешние оболочки. Это так называемый *«пеплос»* (накидка по-гречески), состоящий из липоидов, полисахаридов или липополисахаридов. (Вот почему мы говорим, что вирусы состоят как минимум (!) из нуклеиновой кислоты и белка.) В зависимости от того, имеются у вириона липополисахаридные оболочки или отсутству-



Схематическое изображение строения основных вирусов человека и животных.
1 — группы оспы; 2 — подгруппы паравакцины; 3 — группы герпеса; 4 — аденовирусы; 5 — паповавирусы; 6 — пикоднавирусы; 7 — вирус гриппа; 8 — вирус Сендай; 9 — вирус везикулярного стоматита; 10 — реовирус; 11 — вирус энцефалита; 12 — пикорнавирусы.

ют, классы вирусов распадаются на *порядки.* В свою очередь, последние подразделяются на различные *семейства*: в зависимости от диаметра нуклеокапсида (для вирусов со спиральной симметрией) или числа капсомеров (для вирусов с кубической симметрией); семейства делятся на роды, роды — на виды. «Впрочем, — как говорят А. Г. Букринская и В. М. Жданов, — понятие биологического вида можно лишь условно применить к вирусам — простейшим формам жизни на Земле». Так ли это?

Если вопрос о виде вирусов является спорным, то общепринятым считается, что понятий класс и порядок для вирусов не существует. Зато семейство стало основным и ведущим.

Поскольку мы пишем не учебник по вирусологии, а популярную книгу о роли и значении вирусов в биосфере, думается, нет необходимости приводить здесь детальную классификацию вирусов и называть по-латыни

все 17 семейств вирусов позвоночных и семь семейств вирусов беспозвоночных животных, 20 родов вирусов растений и 10 семейств вирусов бактерий, а также 5 родов вирусов грибов... Тем, кто интересуется вирусологией всерьез, найти такую классификацию нетрудно, всем же остальным она попросту не нужна. Избыточная информация часто даже вредна, как и недостаток таковой...

ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ

КАК ИХ ИССЛЕДУЮТ

Разговариваешь иногда с однокурсником, ставшим хирургом или педиатром, терапевтом или офтальмологом, и слышишь от него: «Хоть убей, но поверить в то, что вирусы можно изучать всерьез, не могу. Понимаю, что не могут все вирусологи быть шарлатанами и только делать вид, что ткут для голого короля полотно, но как подумаю, что размер-то этих частиц — миллионная доля метра, а вы, по вашим же словам, чуть не каждого в «лицо» знаете, а кроме того, на части их дробите и каждую частицу отдельно исследуете, представить не могу...»

Есть вещи, представить которые очень трудно, даже в принципе невозможно. Причем не только, когда речь идет о мельчайших объектах. Кто, например, может представить себе расстояние в парсек? В километр — да, в сто, наконец, в тысячу или десяток тысяч километров — куда ни шло. Но в парсек? Не каждый знает даже, какими эквивалентными единицами можно выразить это расстояние. Или, например, многие ли могут представить себе миллион? Скажем, книгу в миллион страниц. Какой толщины она будет? Полметра, метр, три? Конечно, это будет зависеть от качества бумаги, но все же попытайтесь представить. Представили? А теперь сравните свои представления с реальностью.

В нашей книге — той, что у вас в руках, округленно 200 страниц и толщина ее без обложки 1,2 сантиметра. Отбросим и эти две десятых, пусть будет 1 сантиметр. В таком случае толщина книги в 1 миллион страниц будет в 5 тысяч раз большей и составит 5 тысяч сантиметров. Зачеркнув два ноля, узнаем: высота книги в 1 миллион страниц (о толщине в такой ситуации говорить даже неудобно) — 50 метров. При средней высоте

потолков в наших квартирах 2,5 метра книга будет с 20-этажный дом. Скажите честно, разве такой вы ее себе представляли? Однако то, что вы не смогли ее реально представить, помешало вам усомниться, что миллион страниц можно друг на друга уложить?

Но, хотя размеры вирусов трудно представить, работа с ними ведется и дает ценные результаты. О некоторых наиболее важных и широко применяемых методах мы сейчас расскажем, о других же упомянем в следующих главах вместе с результатами или выводами, которые удалось получить с их помощью. А начнем этот рассказ с предупреждения о том, что ни один из существующих методов, за исключением электронной микроскопии, не позволяет увидеть вирион как таковой. Поэтому выявление вирусов, определение их количества да и все другие их параметры изучают опосредованно, по каким-то реакциям. Важно запомнить и то, что все без исключения методы (опять-таки не считая электронной микроскопии) работают не с единичным вирионом, а с их сообществом (популяцией). А это означает, что в каком-то определенном объеме (как правило, миллиметре или его доле) содержатся десятки и сотни миллионов вирусных частиц.

И даже для электронной микроскопии, хотя с ее помощью и можно получить «портрет» одного-единственного вириона, нужно готовить препарат с высокой концентрацией вируса. Ибо чем больше увеличение, тем меньше поле зрения, и отыскать вирион в «бедном» препарате вируса гораздо сложнее, чем иголку в стоге сена.

Из этого вступления следует главное — прежде чем любым методом приступить к изучению вирусов, их надо накопить, размножить. Мы уже упоминали, что в отличие от бактерий и простейших вирусы не растут ни на каких питательных средах, ни в каких других условиях, кроме как в клетках живых организмов. И поэтому самое первое, с чем сталкивается вирусолог: найти подходящий организм или другую систему живых клеток, которую можно было бы заразить, чтобы накопить вирусы.

Конечно, при этом возникают немалые сложности. Материал, который предстоит ввести в ту или иную клеточную систему или целостный организм, должен быть стерильным, то есть не содержать бактерий, плесени, грибков. В противном случае клетки или организм могут погибнуть отнюдь не от вирусов. Стерилизовать же материал можно только таким способом, при котором

вирусы не погибнут. Именно поэтому для обработки материалов, в которых подразумевается присутствие вирусов, нельзя применять кипячение, облучение ультрафиолетовыми лучами, а также использовать мощные дезинфектанты.

Кроме того, любой целостный организм обладает спектром индивидуальных свойств, зависящих от самых различных причин, но все они влияют на успех заражения. Так, немаловажно, каково было питание организма, витаминная насыщенность, встречался ли он ранее с этим вирусом. Все это может сыграть немалую роль в итоге эксперимента. Вл. Солоухин считает, что даже то, в какой фазе находится в момент заражения Луна, имеет значение; Д. Голубев с такими явлениями не встречался, но к мнению коллеги отнесся с интересом и вниманием.

Все сказанное в основном относится к целостным организмам. Мы лишь вскользь употребили выражение «другая система клеток». Теперь пришла пора раскрыть кавычки.

С момента открытия вирусов единственной реальной системой для накопления вирусов был именно целостный организм животного или растения. Так, вирусы энцефалитов, например, хорошо накапливаются в мозгу белых мышей, вирусы полиомиелита — в спинном мозгу обезьян. Сюда же можно отнести своеобразные в силу своей одноклеточности, но тем не менее тоже организмы бактерий, в которых накапливаются бактериофаги — открытые в первой четверти XX века вирусы бактерий.

В общем, восприимчивые животные сыграли (и продолжают играть!) в вирусологии огромную, но отнюдь не универсальную роль. И поэтому поистине революционной была родившаяся в конце 20-х годов идея об использовании в качестве макроорганизма для накопления вирусов развивающихся куриных эмбрионов. История не сохранила, ни кому в голову пришла такая идея, ни обстоятельств, при которых это произошло. Однако хорошо известно, что одним из первых широко применил для накопления вирусов куриные эмбрионы выдающийся австралийский ученый-вирусолог и иммунолог, будущий лауреат Нобелевской премии М. Бернет.

Значение этого методического приема для развития вирусологии невозможно переоценить. Во-первых, эмбрионы гораздо более стандартны, чем любые лабораторные животные; во-вторых, значительно более стериль-

ны; в-третьих, чувствительны к очень многим вирусам; в-четвертых, с эмбрионами очень удобно работать, так как они не могут ни укусить экспериментатора, ни удрать из клетки. В каждой десятой доле миллилитра той или иной жидкости куриного эмбриона (аллантоисной, амниотической) накапливаются многие десятки миллионов вирусных частиц, а если учесть, что аллантоисной жидкости, например, из каждого эмбриона можно получить до 10—12 миллилитров, то можно представить себе, сколь производительным является даже один эмбрион, а ведь их в вирусологических лабораториях используются многие тысячи. Для производства гриппозных вакцин — даже сотни тысяч. Это не очень отрадный факт, но тем не менее бесспорный.

Почти 60 лет применяются в вирусологии куриные эмбрионы, и, хотя они тоже не универсальны (есть вирусы, которые в них размножаться не могут), по своему значению для прогресса науки вполне заслужили золотого памятника. Однако таково свойство людей науки да и вообще людей: хорошее они всегда хотят заменить лучшим. И к концу 40-х годов лучшее было найдено. Оно, это лучшее, правда, еще меньше, чем куриный эмбрион, было похоже на самостоятельный организм, поскольку представляло собой отдельные клетки, но главную функцию такого организма, по «мнению» вирусов, выполняло: клетки размножались, а в них репродуцировались вирусы. Речь идет о так называемых клеточных культурах.

Что такое клеточная культура? Это взятая непосредственно из растения или животного (того же куриного эмбриона) масса специальным образом обработанных клеток (они должны быть отделены одна от другой, чтобы могли расти), которая помещается в определенную питательную среду, способную обеспечить клетки всем необходимым для роста и размножения. Или группа клеток, чаще всего опухолевых, которые могут делиться бесконечно долго и «жить» во флаконах или пробирках, если им создают благоприятные условия. Как известно, нормальные — неопухолевые клетки человека и высших животных, живущие отдельно, в пробирке, делятся не более 50 раз, после чего погибают. Поэтому получать из них перевиваемые ткани невыгодно.

После создания культур клеток исследования по вирусологии и молекулярной биологии вирусов получили новый мощный импульс. Достигнута еще большая стандартизация: из одной-единственной клетки можно полу-

чить теоретически сколько угодно посевного материала, причем месяцами и годами проводить исследования фактически в одной и той же системе. Удобно и отбирать вирус, он накапливается в жидкости, которая омывает клетки. У культур клеток есть и другие преимущества, но имеются, к сожалению, и недостатки. Такие клетки могут заражаться (но в данной ситуации этот термин заменяют другим — контаминироваться) «посторонними» вирусами и становиться непригодными для выращивания вирусов исследуемых, они требуют оборудования и разнообразных реактивов. Работать с культурами клеток куда сложнее, чем с куриными эмбрионами; тем, кроме тепла и влаги, вообще больше ничего не надо.

Используя все три вида систем, воспроизводящих вирусы — животных, куриные эмбрионы и культуру клеток, — вирусолог решает основную задачу: выделяет и накапливает вирус. Без этого нет и не может быть вирусологического исследования, вирусологической лаборатории, а следовательно, и вирусологии. Это основной и главный методический прием, сделавший вирусологию самостоятельной научной дисциплиной. Именно поэтому рассказ о методах вирусологии мы начали с характеристики накопления вирусов. Отметим, что эта процедура нужна и при выделении неизвестных (пока!) вирусов из подозрительных на вирусное присутствие материалов (иными словами, для диагностики вирусных инфекций), и для накопления биомассы уже известных вирусов. Последнее необходимо для приготовления диагностических и профилактических препаратов, то есть для производственных целей. Повторим: без возможности накапливать вирусы в клетках — нет вирусологии.

Но накопить вирус в той или иной системе клеток — во всех случаях не самоцель, а лишь первый этап любой вирусологической работы. Этап важный, в известном смысле, как мы уже говорили, — определяющий. И потому, прежде чем переходить к последующим этапам, часто гораздо более сложным, длительным и дорогостоящим, необходимо каким-то образом убедиться, что вирус действительно накопился, то есть прижился в системе и начал репродуцироваться. Кроме того, важно знать динамику этого процесса и прекратить его именно в тот момент, когда количество вирусных частиц будет максимальным. Короче говоря, исследования надо начинать раньше исследований. Простите за неуклюжий каламбур, но он очень точно отвечает тактике вирусолога.

Как определить, накапливается вирус или нет? Вариантов много, они зависят от взаимоотношений, возникающих между конкретными вирусом и хозяином. Вот несколько примеров. Если заразить мышь материалом, в котором содержится патогенный для нее вирус, то спустя несколько дней зверек заболеет. Признаки заболевания видны невооруженным глазом (изменяется поведение, внешний вид) или повышается температура. Исследуя органы мыши в различные сроки от начала заболевания, опытным путем определяют динамику накопления возбудителя. Если же заражают известным вирусом, то продолжительность периода максимального накопления находят в справочной литературе.

Конечно, заболеть мышь может и от различных других причин: плохого ухода, травмы при внесении материала (очень часто заражают в мозг), попадании бактерий или чужеродного белка вместе с вирусом... Чтобы быть уверенным: работа ведется именно с вирусом, и избежать или уменьшить вероятность подобных артефактов, в опыт приходится брать не одно животное и даже не два, а до 10—12. Кроме того, обязательно надо сохранить в холодильнике остатки заразного материала и в случае сомнительных результатов эксперимент повторить.

При работе с куриными зародышами наличие и концентрацию вируса в эмбриональных жидкостях на глаз не определишь. Приходится ставить специальную реакцию, а для этого эмбрион выводить из опыта. Поэтому, как и мышей, первичным материалом заражают не один-два, а до десятка эмбрионов. Понятно, что это удорожает исследование, делает его более трудоемким.

Таких недостатков почти лишены эксперименты на клеточных культурах: репродукция вируса в них и даже его концентрация видны на глаз или под небольшим увеличением микроскопа. Главное же, после такого просмотра, если окажется, что вируса накопилось еще мало, флакон или пробирку можно вновь поместить в термостат и продолжать инкубацию.

Что же видно в зараженной вирусом тканевой культуре? Иногда вирус «съедает» клетку, и на монослое появляются пятна разрушения. Процесс этот носит название цитопатогенное действие вируса, сокращенно — ЦПД. В других случаях инфицированные клетки сливаются друг с другом в многоклеточное образование; еще в каких-то ситуациях внутри клетки образуются пустоты... При заражении некоторыми вирусами в ядре или

цитоплазме клеток появляются чужеродные включения (тельца включения)... Но в любом случае пораженные вирусом культуры оказываются не такими, как в контроле (с контрольными животными, эмбрионами или культурами делают абсолютно все то же самое, только вносят не содержащий вирус материал), и вот по этим отличиям и судят, накапливается вирус или нет.

Очень часто изучение вирусов вообще на этом кончается, полученный ответ исследователя вполне удовлетворяет. Просмотрев через сутки-другие пробирки с монослоем, он говорит: вирусной репродукции, к сожалению (или к счастью), нет.

Почему мы вдруг заговорили о счастье и неудачах? Да потому, что вирусология тесно связана с этими категориями человеческого бытия. Если, к примеру, в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР при просмотре клеточных культур, зараженных вакцинными вирусами полиомиелита, вдруг не обнаружится цитопатогенных изменений в те сроки после заражения, когда им положено быть, то это большая неприятность, неудача, брак, производственное несчастье, если хотите... Но если такая же «неудача» постигнет врача-вирусолога при исследовании клеточной культуры с внесенной в нее спинномозговой жидкостью ребенка, у которого подозревают вирусный менингит, то это будет настоящим счастьем для ребенка, родителей и врача, так как лечить такие заболевания очень и очень трудно.

Итак, все зависит от характера и цели исследования, но в любом случае нужны безусловно достоверные данные. Вот почему так важно не только выявлять цитопатические изменения, но и определять их специфичность. Ведь, как мы уже говорили, клетки могут погибать от самых разнообразных причин, а не только в результате размножения вирусов. Во всех случаях их гибель, естественно, будет тоже цитопатией, но иной природы, так сказать, невирусиндуцируемой.

Как же определить специфичность вирусного действия на клетку? Чаще всего ставят реакцию нейтрализации с помощью специфических противовирусных антител. Скажем, заразили культуру ткани вирусом полиомиелита для получения вакцины. Через определенное время цитопатические изменения в культуре наступили. Чтобы убедиться в их специфичности, нужно просмотреть и те пробирки (или стеклянные матрасы), в которых вирус, использованный для заражения, был смешан с специфи-

ческими к этому штамму антителами. В этих пробах цитопатического эффекта быть не должно, так как вирус нейтрализовался антителами, а клетки остались неповрежденными. Если же и в этом случае клетки погибли, то дело здесь не в вирусе, а в каких-то других причинах, и вакцины у нас, увы, нет.

Цитопатогенное действие вирусов в клеточной культуре иногда можно выявить и без микроскопов. Для этой цели клеточный монослой покрывают тонким слоем агара со специальной краской. При этом дефекты в тканевом пласте выявляются в виде своеобразных плешин, пятен. Обычно их называют бляшками, хотя, вообще-то говоря, бляшки — это что-то добавочное, как говорят, плюс-ткань, здесь же, наоборот, имеет место минус-ткань. Но поскольку название принято и даже в характеристиках вирусов отмечается способность к бляшкообразованию, оспаривать его не будем. По количеству бляшек судят о концентрации вируса, по их величине и форме — о генетических признаках. Кстати, добавив противовирусную сыворотку, можно определить, тот ли вирус вызвал образование бляшек, к которому эта сыворотка получена. Эта разновидность реакции нейтрализации носит название реакции редукции бляшек.

Мы как-то незаметно для себя начали говорить об индентификации вирусов с помощью иммунологических методов, то есть по их взаимодействию с антителами. Этому надо кое-что предпослать.

Мы должны напомнить читателю, что вирусы очень малы по своим размерам, и их прямое, непосредственное выявление возможно лишь с помощью электронного микроскопа, да и то, если в пробе содержится не менее 10—100 тысяч вирионов в 1 миллилитре. При некоторых вирусных инфекциях в исследуемых материалах может быть такая или даже большая концентрация вируса. Но, пожалуй, только при одной из них электронная вирусология является методом непосредственной индивидуальной диагностики болезни. Речь идет об энтеритах (острых расстройствах кишечника), вызванных ротавирусами — представителями одного из семейств РНК-содержащих вирусов. Во всех остальных случаях о наличии вирусов в материале судят опосредованно, через что-то, с этим вирусом взаимодействующее. Это что-то может быть либо клеткой, либо антителом. Все! Или, точнее, почти все. Об этом почти — дальше. А пока уточним

сказанное, тем более что мы касались уже и клеток, и антител.

Индикация — то есть обнаружение вирусов с помощью или, точнее, посредством клеток — нами уже довольно подробно обсуждалась. Ведь именно с помощью клеток накапливаются вирусы в животных, куриных эмбрионах и тканевых культурах. Ведь это в клетках происходят цитопатические изменения при вирусной репродукции, в клетках могут выявляться тельца включения — как результат накопления вирусов и реакции на них.

Но клетки, хотя и своеобразные, а именно эритроциты, играют прямо-таки выдающуюся роль при обнаружении (индикации) и нерепродуцирующихся, вернее *уже* репродуцировавшихся, накопившихся вирусов. Феномен этот для вируса гриппа и эритроцитов куриных эмбрионов впервые обнаружил, вернее — подметил, в 1941 году американский вирусолог Дж. Херст, случайно поранивший кровяные сосуды куриного эмбриона, инфицированного вирусом гриппа. Феномен этот получил название реакции гемагглютинации (склеивания эритроцитов), прочно занявшей с тех пор видное место в арсенале методов современной вирусологии.

Гемагглютинация обусловлена не только тем, что вирионы на какое-то время тесно связываются с эритроцитами, но и тем, что они притягивают, привязывают эритроциты друг к другу. А это легко заметить невооруженным глазом: неагглютинированные эритроциты оседают под действием только собственной тяжести, образуя на дне пробирки или лунки планшетки ровное пятно, агглютинированные — весьма своеобразный «зонтик». Сегодня вирусологию гриппа и ряда других инфекций просто невозможно себе даже представить без реакции гемагглютинации, без куриных эритроцитов, которые еженедельно привозят в лабораторию вместе с куриными эмбрионами. Без тех и других работа попросту невозможна.

Итак, клетки как инструмент индикации вирусов. Клетки — живые и восприимчивые, поддерживающие репродукцию, и клетки — «неживые», неразмножающиеся, но выявляющие сам факт наличия вирусов в том или ином материале. Но вот можно ли с помощью клеток вирус не только обнаружить, но и идентифицировать?

В вирусологии (за очень редким исключением, когда, например, «портрет» вириона настолько характерен, что в электронный микроскоп удается его сразу идентифици-

ровать, как преступника по отпечаткам пальцев) применяются методы узнавания неизвестного по известному.

Так вот, чаще всего вирус идентифицируется с помощью специфических антител. Надо сказать, что термин антитело так же, как и его антипод — антиген, не очень удачен. Судите сами: «антитела — сложные белки-иммуноглобулины плазмы крови человека и теплокровных животных, синтезируемые клетками лимфоидной ткани под воздействием различных антигенов...» «Антигены — сложные органические вещества, способные при поступлении в организм животного и человека вызывать ответную иммунную реакцию — выработку антител».

Из этих двух определений, взятых нами в «Советском энциклопедическом словаре», надо запомнить следующее: антитела строго специфичны по отношению к антигену, на который они образовались. И поэтому установить «личность» неизвестного вируса с высокой степенью достоверности можно по антителам, полученным в организме какого-либо животного в ответ на заражение его известным возбудителем. Антитела образуются в жидкой части крови — сыворотке, вместе с которой их и используют в реакции. Ну а поскольку по-латыни сыворотка — серум, то обобщенно все реакции подобного типа называются серологическими.

Реакции идентификации вирусов с помощью антител, предотвращающих гемагглютинацию вирусами эритроцитов, обозначают по-разному — РТГА, РЗГА, РПГА... Суть в них одна: добавляя специфические антитела, мы тормозим (Т), задерживаем (З) или подавляем (П) гемагглютинацию. И по тому, какие антитела использовали, определяем, с каким вирусом имеем дело.

Понятно, что серологические реакции по своей сути — перевертыши. И если надо определить не неизвестный вирус, а, например, появилась ли в ответ на вакцинацию ответная защитная реакция, то берут этот самый известный вирус и с его помощью узнают, образовались ли в крови антитела.

Реакции, о которых шла только что речь, очень чувствительные и показательные, но в том виде, в котором описаны, страдают громадным недостатком: они не позволяют оценить количество вируса или количество антител. А это далеко не безразлично. И ученые нашли возможность этот недостаток устранить, сделать реакции весьма точными, количественными. Как? Используя метод разведений до такой степени, в которой вирус или ан-

титела уже не определяются. И в количественной оценке результатов реакций появился новый термин — титр, которым принято обозначать последнее, предельное разведение, после которого качественная реакция уже отсутствует.

Допустим, определяя наличие вируса в аллантоисной жидкости куриного эмбриона, вирусолог соединяет эту жидкость с небольшим количеством суспензии (взвеси) эритроцитов. Очевидно, что концентрация суспензии должна быть постоянной, иначе мы не сумеем оценить реакцию. Следовательно, разводить можно только аллантоисную жидкость. Делать это удобнее одним из двух способов: перенося из пробирки в пробирку половину содержимого (с шагом, равным двум) или одну десятую (с шагом, равным десяти).

Если в первой пробирке 2 миллилитра цельной, неразведенной жидкости, а во всех других по 1 миллилитру физиологического раствора, то, забирая из первой 1 миллилитр и внося его во вторую, мы получаем разведение 1 : 2, забирая 1 миллилитр из второй и внося в третью — 1 : 4, делая то же самое еще раз — 1 : 8 и т. д. После разведения во всех пробирках (хотя чаще это делают в лунках специальных полистироловых панелей) оказываются одинаковые объемы жидкости, а концентрация вируса последовательно уменьшающаяся.

Можно брать не по 1 миллилитру, а по одной десятой, тогда шаг разведения будет в десять раз больше: 1 : 10, 1 : 100. 1 : 1000 и т. д. Иногда эти два разведения объединяют: в первую пробирку наливают не цельную вируссодержащую жидкость, а разбавленную в соотношении 1 : 10, зато все последующие разведения делают с шагом 2. В каждой из последующих пробирок (лунок) вируса будет в 20, 40, 80, 160 и т. д. раз меньше.

Понятие «титр» — очень важный в вирусологии количественный критерий. Он касается и вирусов и антител. Для определения титра последних разводят не вирусы, а сыворотки, но, конечно, не в 10, 100 и тысячу раз, а только в 2, 4, 8, 16, 32 и т. д.

Сколько страстей рождают эти цифры среди ученых и практиков! «Вы прислали мне вирус с гемагглютинирующим титром 1 : 2, — строго отчитывает по телефону своего периферийного коллегу сотрудник центрального столичного института, — как с ним работать?» — «А какой нужен?» — робко вопрошает практик. «Ну, как минимум 1 : 16—1 : 32», — следует строгий ответ. Впрочем,

нередко роли бывают иными. «Ваша вакцина никуда не годится, — негодует практик, — в ней вместо 8 логарифмов вируса всего 6, а при иммунизации она приводит к выработке ничтожного количества антител, увеличивая их исходный титр всего в 2 раза».

Поясним: 8 логарифмов, с основанием, как в данном случае 10 — это 10^8 вирусных частиц в вводимой дозе вакцины (то, что должно быть!), а при проверке оказалось, что титр этой вакцины — 10^6. Иными словами: в дозе должно было быть 100 миллионов вирусных частиц, а оказалось... в 100 раз меньше, всего 1 миллион, то есть 1 процент, от того, что должно быть (вот что такое — на 2 lg меньше). Ничего удивительного нет в том, что прививочная активность такой вакцины оказалась низкой: двукратное увеличение титра антител (против того, который был без всякой вакцинации) попросту недостоверно. Нужен как минимум восьмикратный прирост, только тогда можно надеяться на успех.

Мы рассказали лишь о некоторых формах применения клеток и антител в индикации и идентификации вирусов. На самом же деле методов этих великое множество.

Например, обработали материал, подозрительный на содержание тех или иных вирусов иммунной сывороткой к этим подозреваемым, но еще не опознанным «преступникам», и посмотрели в электронный микроскоп: вот уже и новый метод: иммуноэлектронномикроскопический анализ, обладающий высокой разрешающей способностью, поскольку при этом вирус и выявляется и идентифицируется одновременно.

Большое место в современной лабораторной диагностике занимает твердофазный иммунологический анализ, когда антиген или антитело заранее прикрепляют к нерастворимому твердому носителю, а затем наносят туда исследуемый материал (если ищут вирус) или сыворотку (если ищут антитело). Специальное промывание легко отделяет от комплекса антиген—антитело несвязавшиеся компоненты. Чтобы определить, произошло ли специфическое взаимодействие, известный компонент (то есть либо антиген, либо антитело) метят и в зависимости от этого различают радиоиммунный анализ (если метки радиоактивные) или иммуноферментный (если меткой служит фермент). Особая метка антител так называемыми флюоресцирующими красителями лежит в основе иммунофлюоресцентного метода, который относится к ка-

тегории экспрессных методов индикации антигенов, а следовательно, и диагностики вирусных инфекций.

Разновидностей серологических реакций много, кроме названных нами вариантов РТГА и реакции нейтрализации, есть и реакция связывания комплемента и пассивной гемагглютинации... Впрочем, хватит. Мы уверены, что никто, прочитав только нашу книгу, вирусологические исследования проводить не будет: прежде чем заняться ими, придется изучить специальную литературу. А представление о том, чем занимаются вирусологи, как они работают с вирусами, надеемся, дать нам удалось.

ГЛАВА ПЯТАЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ВИРУСЫ

Нам казалось логичным и оправданным из стратегических, что ли, соображений самые трудные (и потому, возможно, достаточно скучные) главы — о методах вирусологии поместить вначале. Ведь как человек обычно поступает, беря в руки незнакомую книгу и раздумывая: купить или не покупать, читать или обойтись без содержащейся в ней информации? Пролистывает, отмечая, есть ли иллюстрации, много ли коротких строчек, абзацев, как называются главы. Интуитивно эта поверхностная характеристика оценивается, и на этом основании принимается то или иное решение.

Так вот экспериментально установлено: расположение привлекающих читателя параметров во второй части книги, ближе к концу, способствует покупке. Ну, и наконец, такое соображение. В научных статьях, монографиях, диссертациях не случайно раздел «Материалы и методы» помещают раньше основной части работы, чтобы понять и оценить результаты, надо знать (и быть уверенным в их достоверности), как эти результаты удалось получить.

Короче, после этого небольшого извинения за трудность и малоинтересность, начинаем разговор о молекулярной биологии вирусов и методах, которыми эта наука оперирует... Впрочем, может быть, мы и не правы: ведь молекулярная биология — это не только методы, но еще и в немалой степени философия, так что, если в этой главе не будет споров, то без размышлений не обойтись.

Строго говоря, молекулярная биология — самостоятельная наука, касающаяся в равной степени и генетики, и физиологии, и органической химии, и вирусологии... Проще, казалось бы, перечислить, каких разделов биологии и смежных с ней дисциплин естествознания она не касается, чем назвать те, в которых ее интересы непосредственно затронуты. Так вот, дисциплин, которых она бы не касалась, нет. И ничего странного в этом также нет: поскольку любой субъект, как и любой объект, состоит из молекул, молекулярной биологии до всего есть дело.

Молекулярная биология появилась в начале 50-х годов нашего столетия, и уже через несколько лет было провозглашено, что рождение этой дисциплины является второй революцией в естествознании XX века. Почему второй? Потому что первой, не соблюдая субординацию (привычнее идти от более крупного к более мелкому), стала революция, связанная с физикой атомной, физикой элементарных частиц, имевшая место, как известно, в самом начале века.

Вероятно, вопреки кажущемуся парадоксу в таком порядке есть своя логика. Конечно, молекулы крупнее атомов, но изучать их из-за этого вовсе не проще: ведь они гораздо сложнее устроены, в них тысячи и тысячи «и» Берталанфи, и каждое тем или иным образом влияет на свойства, причины и следствия. Кроме того, молекулярная биология не могла появиться на голом месте, ибо она должна была воспользоваться техникой, понятиями и представлениями первой революции. Наконец, нужны были и специалисты, которые бы не только сделали революцию, но и поняли, что же они сотворили.

Итак, это произошло в 50-е... А в 70-е, по словам академика В. А. Энгельгардта, утверждение, что молекулярная биология стала одной из ведущих областей современного естествознания и вывела науку о живом в один ряд с важнейшими разделами точных наук — физики, химии, космологии — стало настолько очевидным, что есть опасение превращения его в некий трюизм, истину, которая навязла в зубах.

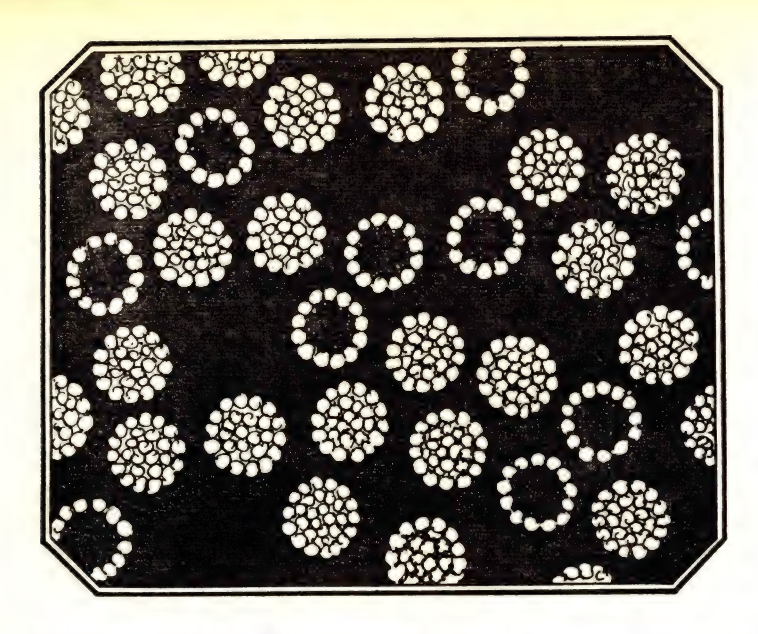
Молекулярная биология — не просто *еще одна* из новых научных дисциплин, какие сегодня постоянно рождаются в любой отрасли знаний. Более того, между рождением этих дисциплин и появлением понятия молекулярная биология нет ничего общего. Потому что все новые дисциплины — уход в частности, отторжение от материнского

древа породившей ее науки. К тому же каждая новая дисциплина становится самостоятельной, как правило, лишь когда учеными осознается отличительность объекта исследований и появляются собственные, специфические методы для них. Так произошло, в частности, и с самой вирусологией: Ивановский доказал существование особых, специфических «объектов исследования» — вирусов и использовал для их изучения новый, опять-таки специфический метод — фильтрацию (или как тогда говорили — ультрафильтрацию).

Молекулярная биология, наоборот, родилась на стыке практически всех естественнонаучных дисциплин, изучающих проблему живого, проблему жизни как естественный и органический синтез физики, органической химии, генетики, цитологии и целого ряда других наук, включая математический анализ. Рожденная в итоге такого гигантского творческого синтеза молекулярная биология смогла «обратить свое внимание» практически на любой биологический объект. Так появилась молекулярная биология клетки, молекулярная биология бактерий, молекулярная биология вирусов...

Какими же основными методами пользуются в своих исследованиях специалисты по молекулярной биологии вирусов? Прежде всего практически всеми, которые известны для вирусологии вообще. Ведь перед тем как приступить к молекулярно-биологическим исследованиям, вирус надо накопить, выделить, идентифицировать. Все это делается с помощью собственно вирусологических методов исследования, о которых мы говорили выше. Затем вирус надо очистить от балластных примесей, ибо в каком бы субстрате мы его ни накапливали, на одну вирусную приходится миллионы частиц, никак с ней не связанных, а относящихся к телу хозяина, где этот вирус репродуцировался.

Способов очистки много, в том числе очень широко применяется и такой, чисто вирусологический, как «адсорбция — элюция». Несмотря на внешнюю примитивность (в наш век сложнейшей техники для этого метода нужна лишь ручная центрифужка), он обладает высокой эффективностью и позволяет не только чистить, но и концентрировать вирусы. Суть его состоит в том, что многие вирусы обладают горячей, хотя и кратковременной, «любовью» к эритроцитам некоторых животных или человека. И если в содержащую вирус жидкость влить подходящие эритроциты, все наличные вирионы быстро вступят



с ними в контакт. Эритроциты очень крупные (по сравнению с бактериями, белками, обломками клеток) образования, они оседают на дно даже при невысоких скоростях вращения. Слив надосадочную жидкость и добавив к эритроцитам свежий физиологический раствор, мы очень легко получим достаточно чистую взвесь вируса, так как через час-два «любовь» кончается и вирусы с поверхности эритроцитов отскакивают (элюируют).

Итак, первичная, грубая, но необходимая для последующей работы очистка и концентрация содержащего вирус материала проведена. Но это только начало пути, по которому можно прийти к высоко очищенной взвеси вирионов, при электронной микроскопии она выглядит так, как показано на рисунке.

Препарат такой чистоты, как на рисунке, путем адсорбции — элюции с эритроцитов не получишь. Для этого нужны другие методики, и главные из них — ультрацентрифугирование и хроматография.

Приставка ультра (от латинского сверх, за пределом) встречается в нашей речи, да и в этой книге достаточно часто. Ультрамодная одежда, ультрасовременная техника... Во всех этих случаях, собственно, как и в термине ультрацентрифугирование, больше абстрактного, нежели конкретного содержания. А если говорить именно кон-

кретно, о вирусах и молекулярной биологии, надо понимать, что метод заключается все же в центрифугировании, то есть во вращении пробы вокруг какой-то оси, но со скоростью значительно превышающей средние, обычные показатели.

Для чего нужно вращать пробу? При вращении возникают две силы: центростремительная и центробежная. В принципе они равны, но действуют на разные объекты: первая — на связь, тело удерживающую, вторая — непосредственно на тело. Следовательно, если изготовить связь достаточно прочную, можно получить центробежную практически в чистом виде. А это очень важно, ибо в таком случае величина силы может быть огромной.

Формула центробежной силы mv^2/R, где m — масса тела, v — его скорость, R — радиус кривизны траектории. Уже при беглом взгляде на формулу понятно, благодаря чему происходят очистка и концентрация вируса. Ведь если раскручивать смесь, состоящую из материальных частиц разной массы, то более тяжелые приобретут большую центробежную силу и за одинаковое время успеют убежать от центра дальше тех, которые полегче.

При центрифугировании (любом, и ультра и не ультра) вируссодержащая жидкость расслаивается. Что-то выпадает в осадок, что-то оказывается около дна, что-то в середине центрифужной пробирки или стакана. Правда, при замедлении вращения после выключения центрифуги и последующих манипуляциях эти слои могут снова в какой-то степени перемешаться из-за броуновского (теплового) движения. Чтобы этого не произошло или, по крайней мере, чтобы смешалось как можно меньше, ученые идут на дополнительные меры — охлаждают смесь и помещают вируссодержащий материал в какие-либо вязкие растворы различной концентрации. Растворы имеют разную плотность (градиент плотности), и тоже располагаются слоями, в один из которых и «загоняют» или ловят вирус. Это очень красивое зрелище — зона опалесценции, видимая даже невооруженным глазом, из-за того что многие миллиарды вирионов собраны в ограниченном объеме.

Чтобы больше не возвращаться к ультрацентрифугированию, скажем еще, что этот же метод используется и для изучения внутренней структуры вирионов. Помещая совсем уже очищенный вирус в жидкость с разным градиентом плотности и раскручивая до ультраскоростей,

можно разорвать вирион на части и сконцентрировать обломки в том или ином слое.

Ультрацентрифуга — очень сложная машина, требующая особых условий установки, охлаждения трущихся деталей и т. д. И хотя в ряде случаев без таких аппаратов не обойтись, очень часто оказывается возможным чистить и концентрировать вирусы с помощью бесшумного, безопасного и малоэнергоемкого метода хроматографии.

Хроматография основана совсем на другом принципе. Вирионы избирательно сорбируются, но не на эритроцитах, а на особых пористых веществах, а потом элюируют оттуда в солевые растворы. Таким путем получена, например, сверхчистая гриппозная вакцина учеными Ленинградского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии имени Л. Пастера и биофизиками Ленинградского политехнического института имени М. И. Калинина. В этом случае для хроматографической очистки используют так называемое широкопористое стекло.

Нет предела совершенству! Можно и так и эдак чистить вирус, доводя эту процедуру до получения взвеси одних только вирионов, практически без всяких примесей (кстати, советская хроматографическая вакцина относится к категории именно таких препаратов, недаром ее называют сверхчистой!), но это всего лишь начало молекулярной биологии вирусов. Вирусология начинается с накопления вирусной биомассы, молекулярная вирусология — с ее очистки. Впрочем, для такого дела, как получение вакцин, эта процедура является финальной — недаром же говорят: «центрифужная вакцина», «хроматографическая вакцина»...

Если очистка и концентрация вирусной взвеси — начало, то что же является продолжением? Это, конечно, зависит от цели работы, но так или иначе сводится к исследованию отдельных компонентов вириона, главным образом белков и нуклеиновых кислот.

Чтобы выделить какой-то компонент вириона, его надо разорвать, разрезать, то есть каким-то образом нарушить целостность и обеспечить возможность разным частям его путешествовать по самостоятельным маршрутам. Для этого используют несколько различных приемов, но суть их одна: дезинтегрировать (разрушить) вирусную частицу, разделить белковые компоненты и нуклеиновую кислоту и порознь изучить их. Часто прибегают к электрофорезу в своеобразном студнеобразном веществе, так

называемом полиакриламидном геле (ПААГ). Электрофорез — разделение частиц исследуемого вещества по скорости их продвижения в этом геле при пропускании электрического тока. В зависимости от массы и заряда разные частички вещества пройдут в геле разное расстояние. А если вещество (белок или нуклеиновую кислоту) покрасить или пометить радиоактивными изотопами, то в полоске геля отчетливо можно будет обнаружить полосы, представляющие скопления однотипных молекул. Так выявляются отдельные *полипептиды* (кирпичики индивидуальных белков) или фрагменты однотипных молекул нуклеиновой кислоты. Так, «портретом» РНК вируса гриппа является электрофореграмма. Отчетливо видны 8 полос, соответствующих 8 фрагментам (генам) этого возбудителя. Каждый ген кодирует определенный белок, поэтому при электрофорезе в ПААГ белков можно отчетливо видеть 8 различных полипептидов, пробежавших в электрическом поле разное расстояние: самые крупные (тяжелые) белки, так называемые *полимеразные* (мы подробно поговорим об их роли дальше) прошли самое малое расстояние, самые легкие, так называемые *неструктурные* — самое большое.

«Портреты» белков и нуклеиновых кислот вирусов, полученные описанным методом, дают самое общее представление об индивидуальности вирусов, а очень часто нужны более точные и подробные сведения. Поэтому каждый *полипептид* исследуется еще и по *пептидному* составу (*пептид* — цепочка из нескольких аминокислот, *полипептид* — совокупность отдельных пептидов), а нуклеиновая кислота (РНК и ДНК) по олигонуклеотидному. Элементарный «кирпичик» нуклеиновой кислоты — *мононуклеотид*, несколько мононуклеотидов составляют *олигонуклеотид*, который в совокупности и есть полинуклеотид (нуклеиновая кислота). Подробнее об этом в следующей главе.

Методы пептидного и олигонуклеотидного анализа (так называемого *картирования*) дают своеобразные картины, напоминающие отпечатки пальцев, где каждое пятно соответствует какому-то конкретному пептиду или олигонуклеотиду. Сравнивая эти отпечатки между собой, можно сделать вывод о сходстве или различии соответствующих структур тех или иных вирусов. Такой же вывод можно сделать, если гибридизировать (смешивать при определенных условиях) нуклеиновые кислоты разных вирусов, а потом подвергать эти комплексы электро-

форезу. Если участки гибридизуемых нуклеиновых кислот полностью гомологичны друг другу, то подвижность такого комплекса (его называют дуплексом) будет иной, чем при частичной гомологии.

Такой метод носит название молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот. Его результаты могут выявиться и при сравнительном электрофорезе разных образцов, и другими методами, например, в «пятне» — так называемая ДОТ (точечная гибридизация). В этом случае одна нуклеиновая кислота (известная по своей структуре) используется как своеобразная удочка (молекулярный зонд) для ловли гомологичных ей участков вирусной нуклеиновой кислоты в тех или иных материалах. Ответ здесь, как правило, получается по принципу «да — нет», но как важен он и в такой форме применительно, скажем, к целям диагностики, точнее — *молекулярной диагностики*, вирусных инфекций!

Здесь мы можем сделать некоторые обобщения. Строго говоря, все виды исследования вирусов, с которыми мы познакомились, четко укладываются всего в... 4 группы. Во-первых, это исследование вирусов (или их компонентов) как таковых (по-латыни — per se, то есть в чистом виде). Это касается электронной микроскопии вирионов, изучения их биофизических свойств (например, плотности, электрического заряда и т. д.), а также всех свойств вирусных компонентов — белков, нуклеиновых кислот и др.

Во-вторых, это исследование вирусов с помощью (точнее — посредством) клеток. Сюда относятся все виды *накопления* вирусов во всех системах живых клеток, а также все виды *индикации* вирусов по их цитопатогенному действию, реакции гемагглютинации, гемадсорбции и т. д.

В-третьих, это исследования вирусов с помощью (или опять-таки точнее — посредством) антител — идентификация. Мы достаточно подробно говорили о разных видах реакций вирус (антиген) — антитело, не будем повторяться.

Наконец, четвертая группа методов изучения вирусов связана с молекулярной гибридизацией вирусных нуклеиновых кислот. Об этом мы сказали только что, но...

Здесь надо сделать очень важное отступление, точнее, коснуться совершенно нового вопроса и поговорить о генной инженерии и ее роли в вирусологии. Именно она дала вирусологии в последние годы принципиально но-

вые возможности: и накапливать компоненты вируса при отсутствии чувствительных клеток, и получать молекулярные зонды, способные с огромной чувствительностью обнаруживать гомологичные нуклеиновые кислоты в разных субстратах, и получать самую полную информацию о белках и нуклеиновых кислотах вирусов, об их первичной структуре, то есть о последовательности нуклеотидов в гене, и о последовательности аминокислот в белковой молекуле.

Что же такое генная инженерия?

Генная инженерия — раздел молекулярной биологии, впрочем, можно говорить о том, что это одновременно и ее порождение и ее дальнейшее развитие. Вспомним, что молекулярной биологией можно назвать науку, изучающую структуру и функции важнейших биополимеров — белков и нуклеиновых кислот. В рамках этой науки было сделано важнейшее открытие, о котором мы будем далее подробно говорить: открытие особого фермента, способного синтезировать ДНК на матрице РНК. Фермент этот — обратная транскриптаза (или ревертаза) позволяет вести ферментативный синтез генов вне клеток (in vitro). Произошло это в 70-е годы.

В те же 70-е годы произошло и другое важное событие: были открыты ферменты, способные разрезать и сшивать молекулы ДНК: *рестриктазы* (ферменты разрезания) и *лигазы* (ферменты сшивания). Эти два открытия идеально дополнили друг друга: недаром 70-е годы называются эпохой «Двух Р» («ревертаза + рестриктаза»). За открытие ревертазы Г. Темин и Д. Балтимор получили Нобелевскую премию в 1975 году, за открытие ферментов рестрикции А. Арбор, Г. Натанс и К. Смит были вознаграждены таким же образом в 1979 году. Почему же эти два открытия так тесно связаны?

Повторим: ревертаза позволяет синтезировать ген in vitro, рестриктазы и лигазы позволяют этот ген встроить практически в любую другую ДНК, скажем, бактериальной клетки, где он будет реплицироваться вместе с хозяйской ДНК и таким образом размножаться. Итак, если молекулярная биология привела к искусственному синтезу генов, то размножением этих генов занялась целая новая отрасль знаний — генная инженерия.

Определим новую науку несколько строже. Это специальная дисциплина, объект изучения и приложения которой — ген (ДНК), как естественный, так и искусственно полученный с помощью ревертазы. Генная ин-

женерия включает в себя методы, позволяющие встраивать эти гены in vitro (с помощью названных выше ферментов — рестриктаз и лигаз) в ДНК бактерий, вирусов и клеток высших животных. Затем вводить полученные при этом рекомбинантные (гибридные) молекулы в соответствующие (так называемые пермиссивные, то есть чувствительные) клетки, добиваясь «приживления», репликации (размножения) гибридных ДНК как своих собственных, и, наконец, экспрессии, то есть выражения той информации, которая в этих генах содержится.

Генная инженерия — основа современной биотехнологии, а последняя — принципиально новое направление технологии, отличающееся высокими потенциальными возможностями благодаря использованию в промышленных масштабах процессов биокатализа, биоконверсии и биотрансформации энергии и вещества. Возможности биотехнологии простираются от получения новых лекарственных препаратов до новых источников энергии (производство этанола, бутанола, водорода и метана), от охраны окружающей среды (микробиологическая очистка сточных вод и газовых выбросов) до добычи полезных ископаемых методами биосорбции, от пищевого и кормового белка до ферментов промышленного назначения, от новой технологии сельскохозяйственного производства, включая высокопродуктивные сорта культурных растений, сконструированных генно-инженерными способами и оригинальных приемов агротехники, основанных на биологических способах борьбы с сорняками, до новых компьютеров и голографических матриц, сконструированных с применением принципов биологических систем и биоматериалов. Все эти приемы и методы в той или иной степени используются сегодня в вирусологии, дополняя арсеналы собственно вирусологических способов исследования.

ЧТО УМЕЮТ ДЕЛАТЬ ВИРУСЫ?

ГЛАВА ШЕСТАЯ

МНОГОАКТНАЯ ПЬЕСА «КЛЕТКА И ВИРУС»

(ЧАСТЬ ПЕРВАЯ. «КЛЕТКА»)

Мы не были первыми и, не сомневаемся, не будем последними, кто использует в научно-популярной литературе элементы фантастики. Сколько раз читателю предлагалось что-либо предположить или превратиться на время в какое-нибудь животное и совершить путешествие по таким местам, куда без помощи фантастики не попасть... Мы тоже предлагаем вам предположить... что во время загородной прогулки, на уединенной поляне, вы вдруг увидели довольно странное сооружение, этакий феодальный замок-крепость, окруженный наполненным водой рвом, над которым повис подъемный мостик.

Вы уже догадались, что замком-крепостью мы называем клетку. Самую обыкновенную живую клетку, которая может быть и цельным организмом, как инфузория-туфелька, и одной из 10^{23} клеток, составляющих организм человека. И хотя, бесспорно, между инфузорией и любыми клетками нашего тела разница большая, она не принципиальная и заключается прежде всего в том, что отдельные клетки многоклеточного организма специализируются на выполнении тех или иных функций, а инфузория должна сама все эти функции выполнять.

Итак, вернемся на вымышленную полянку, где вы неожиданно наткнулись на феодальную крепость-замок. Мощные стены образовали неправильный многоугольник, в центре — многоэтажный замок, вокруг него — многочисленные хозяйственные постройки, склады. Крепость кажется автономным государством, в ней есть запасы продовольствия, топлива, воды. Две линии защиты — ров и стены, ограничивают это государство от любых врагов, поэтому захватить ее, по крайней мере, на первый взгляд

невозможно. Брать приступом не решится и безумец: в башнях, возвышающихся кое-где над стеной, множество стражников, обученных и вооруженных буквально «до зубов». Тактика оборонительного боя разнообразна: каких-то врагов они уничтожают еще на подступах к крепостным стенам, кого-то заманивают вовнутрь и расправляются с ними там.

Вероятно, можно попытаться крепость взять осадой — как ни велики запасы, но полей-огородов, а тем более лесов и рек на ее территории нет, так что когда-то пополнять их придется. И это является ахиллесовой пятой крепости.

Периодически опускается мост через ров, и окрестное население приносит и привозит разнообразный товар. Всех торговцев стражники в лицо не знают, а потому придирчиво проверяют документы.

В толпе торговцев иногда снуют какие-то голенькие мальчишки, которые, хоть и вызывают недовольство стражи, но чаще всего все-таки проникают за крепостные стены. Мальчишки они и есть мальчишки, за ними не уследишь. Бывает, и какие-то подозрительные типы толкутся у мостика, но документы предъявляют правильные и тоже проходят. И слишком поздно спохватываются пропустившие: и голенькие мальчишки, и подозрительные типы с правильными пропусками — это различные виды вирусной агрессии, голая нуклеиновая кислота либо вирус, «укравший пропуск».

Что будет, когда они проникнут в крепость, мы рассмотрим немного позднее, а сейчас чуть подробнее остановимся на декорациях, среди которых будут разыгрываться все акты драмы «клетка и вирус».

...Если разглядывать сооружение издали, крепостная стена кажется состоящей из очень точно подогнанных друг к другу диких и обработанных камней, между которыми нет и малейшей щели. Однако, приблизившись, а то и вооружившись биноклем, замечаем, что она устроена совсем не так просто, как можно было бы подумать. Прежде всего, несмотря на достаточную толщину, она способна кое-что профильтровывать прямо сквозь себя. Кроме того, в ней множество щелей, через которые что-то проникает внутрь, а что-то ненужное выбрасывается вон.

От стены в глубь окруженного пространства отходят перегородки, которые играют важную роль в жизнедеятельности крепости. Они механически укрепляют саму

стену, а также разделяют территорию крепости на небольшие, более или менее ограниченные пространства. Это не позволяет врагам скапливаться в больших количествах, что облегчает борьбу с ними. Кроме того, внутренние перегородки служат направляющими для потока разнообразных грузов, перемещаемых внутри крепости, и позволяют не ошибаться адресом и доставлять, например, топливо в котельную, а не, скажем, в ремонтную мастерскую. Наконец, в узких извилистых закоулках, образованных внутренними перегородками, есть специальные ловчие ямы — сосуды, наполненные сильнейшими ядами — ферментами. Проникшие сквозь заслон стражников враги, не зная плана города, попадают в такие ямы, а это практически смертельно. Правда, попасть в яму опасно и для защитников крепости: яды настолько сильны, что убивают все живое, однако свои туда в норме почти не попадают.

Неподалеку от каждой ловушки видны какие-то строения без окон и дверей, но с большим количеством проводов, выходящих из-под крыши. Поскольку биологические объекты не пылят, не дымят и к тому же работают бесшумно, только по проводам и можно догадаться, что это устройства для выработки энергии. В них сжигается (горение — быстрое окисление, но медленное окисление тоже может быть названо горением, поскольку конечные продукты оказываются такими же) все, что может гореть: и доставляемое топливо, и различный бытовой мусор, и тела врагов, угодивших в ловушки.

Зачем крепости-замку энергия? Проследим, куда тянутся провода, куда ее доставляют. Главные потребители — специализированные химико-технологические мастерские, в которых происходит синтез новых материалов. Зачем они нужны и что это за материалы? Если мы все еще в крепости-замке, то назовем эти материалы условно — разнообразные, необходимые для ремонта помещений и оборудования и строительства новых. Потом, когда мы оставим фантастику, назовем все это собственными именами.

Но часть проводов идет непосредственно к замку, где разместилось правительство автономного государства-крепости: здесь несколько министерств и ведомств, очень высокая производственная дисциплина и совсем нет волокиты и бюрократизма. Ни один чиновник не вмешивается в дела коллеги, но очень строго следит, чтобы его собственные распоряжения выполнялись быстро и чет-

ко. Непрерывным потоком несутся из замка курьеры. И все с какими-то документами. В них указания и чертежи, регламентирующие, кому, чего и сколько производить. Кто составляет эти документы? То, что мы сейчас скажем, не фантастика, а самая реальная реальность, но и до сих пор, хотя прошло уже более трех десятилетий, как этот механизм был открыт, многими воспринимается с недоверием.

В глубоких хранилищах замка, в наиболее защищенных помещениях (помимо описанных защитных укреплений эти помещения прячутся за стенами самого замка) сконцентрирована вся информация о том, из чего и как построена крепость, когда и как в ней необходимо что-либо ремонтировать или заменять, какую функцию должен выполнять каждый из наличных стражников, а также когда его следует отправить на покой.

Вся эта информация особым образом записана в генах. Подчеркиваем еще раз: гены располагают информацией, а не представляют собой, как когда-то думали, миниатюрные копии будущего изделия. Их можно сравнить с каталожной карточкой, содержащей описание предмета, выходные данные книги и т. д., но совсем не похожие ни на предмет, ни на книгу. Гены, определяющие характеристики одного порядка (например, внешность — цвет волос и глаз, смуглость кожи, форму ногтей и т. д.), собраны в один каталожный ящик, так называемую, хромосому.

В жизни все, конечно, сложнее, чем здесь написано, потому что, хотя хромосомы не имеют между собой видимых связей, они должны увязывать характеристики, определяемые генами, находящимися в разных хромосомах. Так, например, пигментация кожи (внешний признак, связанный и с цветом волос и с цветом глаз) обусловливается обменом одного из гормонов щитовидной железы, а это, сами понимаете, совсем другой каталожный ящик. Но организм с этим справляется.

Мы же сейчас остановимся на другой проблеме. Весьма интересно и важно понять, как осуществляется руководство созданием новых материалов. Сегодня общепринятая теория объясняет это так. Специальные курьеры, получив задание от представителей местной власти, являются в архив, отыскивают нужный каталожный ящик, а в нем — конкретную карточку, снимают с нее копию (сама карточка тут же возвращается обратно) и спешат с этой копией к месту работы. А там

специалисты, следуя указаниям, имеющимся в копии, строят новую стену, электростанцию или ловчую яму.

Такая методика обеспечивает полную идентичность отремонтированного или вновь построенного участка стены или любого иного сооружения тому, что пришлось заменить. Идентичность формы, содержания и функции. И это очень важно, если вспомнить, что тело каждого из нас состоит из астрономического числа клеток — 10^{23}. Представляете, что было бы, если бы при строительстве допускались даже совсем незначительные, в доли процента, отклонения? Тогда действительно мог оказаться правым Лысенко и рожь превращалась бы в пшеницу...

Разглядывая строение крепости-замка какой-то срок, можно заметить странное явление: в ней все, включая и само здание штаба и все надворные постройки, находится в постоянном движении. Оказывается, многочисленные рабочие заняты не столько ремонтно-восстановительными работами, сколько строят копии уже существующих сооружений. Да-да, через какое-то время на территории крепости все удваивается. И... из одной клетки становится две. Но нам очень трудно продолжать рассказ иносказательно, поэтому мы сейчас назовем все своими именами и опишем (правда, покороче) все еще раз, но уже на языке цитологии (от цито — клетка). После этого продолжение путешествия по крепости-замку приобретет новый смысл.

Итак, крепостная стена — это клеточная мембрана, вода вокруг нее — межклеточная жидкость, замок — ядро, стены его — ядерная мембрана, внутренние перегородки — эндоплазматическая сеть, ловчие ямы — лизосомы, электростанции — митохондрии, мастерские на территории — рибосомы (в них происходит синтез белка), ну а все остальное содержимое клетки — цитоплазма. Каталожные ящики с информационным материалом — хромосомы, карточки в них — гены, а работники, снимающие копии и доставляющие их в рибосомы, так называемые информационные РНК (иРНК).

После этого достаточно схематичного описания с привлечением толики фантазии мы приглашаем вас вновь посетить воображаемую крепость-замок. Впрочем, сейчас лучше назвать клетку городом-государством: крепостью она видится только издали, а замок оказывается на поверку карточным домиком, легко возводимым и также легко разрушаемым. Оправдано ли наше столь пристальное внимание к проблеме взаимоотношений вируса

и клетки? Конечно. Ведь все мы состоим из клеток, а вирусов вокруг нас видимо-невидимо. Ну а кроме того, нам еще предстоит спор: существуют ли полезные вирусы. И чтобы он был аргументированным, интимные отношения вируса и клетки надо знать лучше.

Если первое знакомство с крепостью-замком можно было сравнить с разглядыванием фотографии, то теперь мы вас приглашаем посмотреть движущиеся картинки, кинофильм на ту же тему.

День и ночь кипит работа в городе-государстве. Это не праздный труд. Сохранить в целости все основные структуры, обновить их, выстроить новые, защититься от врагов, переработать массы питательных веществ, выбросить шлаки — и все это для того, чтобы выжить, выстоять, подготовиться к делению, провести его, дать жизнь двум новым клеткам. Разве не для того же трудится население любого другого города?

Из всех видов работ, которые ведутся в нашем городе-государстве, можно выделить три наиболее важных: превращение энергии, синтез больших молекул из более простых веществ и размножение путем самовоспроизведения и деления. Все эти виды деятельности мы уже подметили при первом знакомстве с клеткой. Теперь нужно рассмотреть их подробней, ибо в них — основа жизнедеятельности. Начнем с энергии.

Даже беглого знакомства с городом-государством было достаточно для того, чтобы сделать один очень важный вывод: клетка весьма сложно устроена. Биологи называют это *упорядоченностью* клеточной структуры. Действительно, нельзя не заметить удивительную, почти неправдоподобно сложную и вместе с тем прекрасную в своей целесообразности внутреннюю организацию клеток. Вся эта упорядоченность поддерживается непрерывным потреблением энергии, без которой вместо целесообразности возникает хаос, сложная структура клетки распадается, жизнь замирает, город-государство гибнет.

Не так ли и в настоящих городах, лишенных всех видов топлива, всех путей доставки энергии, замирают фабрики и заводы, останавливается транспорт, гаснут огни в домах, погибают жители, которым нечего есть, нечем обогреться, негде спастись.

Итак, жизнь клетки возможна только при *непрерывном потреблении энергии.* Откуда же поступает эта энергия и как она используется клеткой?

Все клетки можно четко разделить на две группы, разными способами добывающие себе энергию.

Клетки зеленых растений носят название *аутотрофов*. Они используют энергию солнечного света и с помощью этой энергии строят питательные вещества: углеводы, белки и жиры. Это первая группа. Во вторую входят клетки человека и животных. Эти клетки постоянно потребляют питательные вещества — углеводы, белки, жиры, запасенные аутотрофами, сжигают их как обычное топливо, а полученную при этом энергию используют для собственных нужд. Такие клетки называются *гетеротрофами*.

Нас одинаково интересуют и гетеротрофы и аутотрофы, так как и те и другие могут подвергнуться разбойничьему нападению вирусов. Мы видим, что энергия получается и используется в этих клетках по-разному. Сначала рассмотрим, как это делается в аутотрофах, поскольку накопленные здесь богатства в конце концов поглощаются гетеротрофами.

Для использования солнечной энергии у аутотрофов есть специальные образования — *хлоропласты*. Они расположены в цитоплазме клеток зеленых растений вблизи митохондрий и тесно связаны с ними в процессе работы.

Хлоропласты — это фабрики производства питательных веществ под действием солнечной энергии. Процесс этого производства называется *фотосинтезом*, в изучении которого выдающуюся роль сыграл великий русский ученый К. А. Тимирязев.

Часть накопленных при фотосинтезе веществ остается в кладовых города-аутотрофа, это его основные сокровища. Но некоторое количество этих богатств ему приходится расходовать на собственные нужды: ведь без энергии нельзя ничего сделать, даже упаковать и спрятать полученные ценности. Получение энергии для своих потребностей происходит в уже известных нам митохондриях; там при дыхании сгорает часть питательных веществ, накопленных растительной клеткой, и город-государство получает из этих силовых станций-митохондрий энергию для всей многообразной деятельности.

Какого рода энергия вырабатывается в митохондриях? Если продолжить сравнение клетки с настоящим городом, то надо признать, что ему выгоднее всего получать энергию электрическую — она одна способна обеспечить всем необходимым: и греть, и светить, и вращать моторы... Примерно также обстоит дело и в клетке.

Здесь тоже имеется такой универсальный вид энергии, в который превращается при сгорании любое топливо. А образуется и накапливается эта универсальная энергия внутри химического соединения, называемого аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ).

Распадаясь, АТФ превращается в аденозиндифосфорную (АДФ) или даже в аденозинмонофосфорную (АМФ) кислоту. При этом выделяется энергия. Поглощая же энергию извне, молекулы АМФ и АДФ вновь превращаются в АТФ, аккумулируя энергию в своих фосфатных связях.

Итак, в хлоропластах идет синтез веществ, в митохондриях — их сгорание. В этом и состоит сочетание работы двух важнейших энергетических «предприятий» растительной клетки.

Наиболее важным продуктом, который вырабатывает фотосинтетическая фабрика-хлоропласт, является... сахар. Да, да, весьма близкий к тому сахару, который мы все едим. На заводах его получают из сахарного тростника или свеклы, но в этих растениях он был синтезирован в хлоропластах. Для этого в фотосинтетической фабрике есть удивительные приспособления, извлекающие углерод из двуокиси углерода воздуха и использующие его для построения простейшей органической молекулы глюкозы. Из глюкозы затем создаются более сложные органические вещества.

Глюкоза растительных клеток — главное, а подчас и основное топливо, сырье для клеток-гетеротрофов, не имеющих фабрик-хлоропластов и не способных фотосинтезировать питательные вещества с помощью солнечной энергии.

Клетка-гетеротроф получает молекулы глюкозы в готовом виде. Если сжечь 1 грамм-молекулу (180 граммов) глюкозы, то при этом выделится 690 тысяч калорий тепла. Но в нашем городе все время постоянная температура, а такое количество тепла равнозначно взрыву, который уничтожил бы все. Как сделать так, чтобы получить ту же энергию, но не сразу, а постепенно, да еще в такой форме, чтобы можно было ее использовать во всех «предприятиях» и «учреждениях» города? Оказывается, что решить эту задачу нисколько не проще, чем научиться делать сахар из воздуха. Но и город-гетеротроф нисколько не примитивнее, чем аутотроф. Здесь тоже немало удивительных приспособлений и хит-

роумных механизмов, делающих возможным жизнь клетки-государства.

Извлечение солнечной энергии из глюкозы проходит в два этапа: на первом, называемом *гликолизом*, из одной грамм-молекулы глюкозы выделяется 20 тысяч калорий, на втором этапе — *дыхании* — 360 тысяч калорий. Таким образом, около 55 процентов всей энергии, заключенной в глюкозе (690 тысяч калорий), извлекается клеткой и используется для своих нужд. Это очень высокий показатель!

Мы говорили о том, что клетки-гетеротрофы пользуются питательными веществами клеток-аутотрофов. Аутотрофы превращают углерод воздуха в сахар, а гетеротрофы его сжигают. Но недаром говорят, что полярные противоположности сходятся! Оказывается, что процессы, происходящие в этих разных городах-государствах, различны лишь по знаку (+ или —), а по существу весьма схожи.

Помимо CO_2 воздуха и солнечной энергии, для накопления сахара городам-аутотрофам нужна вода. Об этом хорошо знают все, кто видел хоть раз в жизни какое-нибудь растение! Вода тоже служит своеобразным источником энергии, так как из нее при фотосинтезе удаляются электроны, а остающийся кислород выделяется в воздух. Вот почему так легко дышится вблизи растений, которые буквально очищают атмосферу, забирая из нее избытки CO_2 и обогащая кислородом.

Итак, все началось с воды и Солнца, и все завершилось водой и солнечной энергией, аккумулированной в химических связях специальных молекул. Города авто- и гетеротрофы не просто противостоят друг другу, не просто сосуществуют друг с другом, и нельзя сказать, что они существуют один за счет другого. Нет, все и проще и сложнее. «Солнце, воздух, хлорофилл» — назвал свою книгу К. А. Тимирязев. Кто не знает сегодня этих слагаемых жизни? Добавим сюда воду, и мы получим весь комплекс условий, необходимых для созидания растительных богатств мира. Но оказывается, что, потребляя эти богатства, клетки животных, города-гетеротрофы, создают возможность для деятельности новых городов — аутотрофов. В итоге сгорания сахаров выделяется все та же вода, да и переносчики электронов при фотосинтезе в хлоропластах и при окислении в митохондриях химически весьма сходны между собой. Ви-

димо, совсем не ошибался великий И. Ньютон, когда говорил: «Природа проста!»

Правильность этого афоризма подтверждается еще одним обстоятельством. 55 процентов солнечной энергии, заключенной в глюкозе, улавливается клеткой-гетеротрофом в полезной и удобной форме молекул АТФ. Еще раз отметим, что коэффициент полезного действия такой клеточной «котельной» весьма высок.

Самым главным устройством клетки-гетеротрофа, обеспечивающим ее энергией, служат уже хорошо знакомые нам «силовые станции» — митохондрии. Именно здесь происходит сложнейший процесс дыхания, в ходе которого осуществляется *постепенное* высвобождение солнечной энергии и немедленное ее связывание в молекулах АТФ. Никакой бесхозяйственности не увидишь в этих станциях. Напротив: строгая экономичность, великолепная «организация труда», аккуратность, последовательность, а потому и высокая «рентабельность».

Но могло ли бы это иметь место, если бы основные ферментные механизмы, непосредственно высвобождающие энергию и «пакующие» ее с помощью электронов, перебрасываемых от одного фермента к другому, в молекулы АТФ, были бы просто перемешаны в полости митохондрий? Конечно, нет!

Залогом успешной работы силовой станции города-гетеротрофа является строгая структурная организация, нисколько не меньшая, чем в фабрике созидания города-аутотрофа — хлоропласте. Не только связывать энергию Солнца, но и высвобождать ее можно с помощью высокой организации на базе совершенной техники! Сейчас уже хорошо известны внутренняя структура и механизм действия митохондрий, но это особый и очень специальный разговор.

Итак, мы кратко коснулись вопроса о том, как осуществляется энергетическое обеспечение жизнедеятельности клетки. Даже то, что уже известно, говорит о гармонии, но мы убеждены: будущее приведет к новым открытиям, свидетельствующим о поразительном порядке, целесообразности и совершенстве, которое царит в наших удивительных городах-государствах, пока они *здоровы* (!). Мы познакомились с энергетическим обеспечением жизни клетки. Но дальше станет очевидным, что и во всей иной деятельности царит такая же стройность и совершенство. И это неудивительно. Каждая клетка миллионы лет училась на своих ошибках в эво-

люции. Отбирались только самые ценные свойства. Все остальное нещадно уничтожалось.

Энергия необходима клетке прежде всего для синтеза молекул, то есть для строительства. Как же это происходит? Чтобы разобраться в этом вопросе, нам необходимо вновь посетить клеточное ядро и поближе познакомиться с правительством нашего города-государства.

Уже при первом знакомстве мы заметили, что «члены правительства» — молекулы ДНК постоянно меняют свой вид и форму существования в ядре. Период, когда они перестали плавать и начали строиться, приобретя форму четко обрисованных вытянутых палочек — хромосом, предшествовал началу клеточного деления — процессу, в итоге которого рождаются две новых клетки вместо одной старой. Как происходит это удивительное деление, мы рассмотрим чуть позже, а сейчас обратим внимание на деятельность молекул ДНК между двумя делениями.

В этот период ДНК хромосом развертывается в длинные нити, образующие в ядре нечто вроде кружева. Молекулы ДНК буквально купаются в ядерном соке, активно контактируя с ним и с его содержимым. Именно в это время мы и увидели их в первый раз.

Глядя на «купающихся» «членов правительства» нашего города-государства, мы и не подозревали, что как раз в это время они и руководят всем строительством белков в клетке, активно передавая свои приказы о том, что, как и где нужно возводить. Именно теперь они активно передавали свою информацию клетке, в то время как в хромосомах закрученные в тугую спираль нити ДНК лишь сохраняли эту информацию для будущих городов-государств.

Что же представляют собой эти странные «члены правительства», какую информацию они имеют и как передают ее клетке-государству?

После работы Д. Уотсона и Ф. Крика, выполненной еще в начале пятидесятых годов, не вызывает никаких сомнений, что молекула ДНК — это двойная спираль, состоящая из двух обвивающих друг друга цепей. Каждая цепь состоит из фрагментов — нуклеотидов, а поскольку их много, то вся цепь является *полинуклеотидом* (поли — много).

Таким образом, оказывается, что каждая молекула ДНК — это не просто «член правительства (министр)»,

а целый департамент — «министерство», где есть свои многочисленные «отделы» и «ведомства» (нуклеотиды). Как мы увидим дальше, состав этих отделов и определяет работу всего министерства в целом.

Каждый отдел министерства — нуклеотид состоит из трех химических соединений: сахара, фосфата и какого-либо основания (аденина, гуанина, тимина или цитозина). Каждое из этих веществ выполняет свою особую функцию: остов всей молекулы образуют чередующиеся между собой сахара (дезоксирибозы) и фосфаты, а азотистые основания присоединены к остатку сахара. Так устроена каждая цепь в отдельности, а удерживаются они друг против друга за счет водородных связей азотистых оснований, причем *аденин* одной цепи всегда соединяется с *тимином* в другой цепи, а *гуанин* — с *цитозином.* Это явление носит название комплементарности оснований.

Вот какое сложное сооружение — молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты! Но почему каждая такая конструкция несет свою особую информацию? Чем конкретно отличается информация одной хромосомы от информации другой и что такое, наконец, сама эта информация? О чем она?

Все эти вопросы волновали биологов многих поколений. Ведь ДНК известна с 1869 года, когда Ф. Мишер впервые выделил из клеточных ядер вещество со свойствами кислоты и назвал его нуклеином. Уже в то время знали, что нуклеин содержит азот (вспомните наши азотистые основания) и фосфор (фосфатные остатки), но никому из современников Мишера и в голову не приходило связывать это вещество с наследственностью, поскольку в то время даже о роли ядра в передаче наследственных свойств не было речи.

Какой гигантский путь прошла наука о клетке с момента открытия нуклеиновой кислоты в ядрах клеток в 1869 году и до сегодняшнего дня, когда пишутся эти строки и когда каждый школьник из учебника знает, что наследственная информация закодирована в структуре ДНК с помощью определенной последовательности азотистых оснований: три рядом расположенных основания определяют одну аминокислоту!

Итак, тайна могущества наших «министерств» начинает проясняться: *сама структура молекул ДНК* таит в себе запас памяти о том, как строить тот или иной

белок в клетке, поскольку аминокислоты — кирпичики любого белкового здания.

Мы уже говорили, что основная масса клетки состоит из белков, а потому во всех клетках идет синтез белков, причем в одних — непрерывно, а в других — только на протяжении определенной части жизненного цикла. Несмотря на огромные различия в свойствах, все белки состоят из относительно простых молекул 20 аминокислот, и, следовательно, синтез белка сводится в конечном итоге к соединению отдельных аминокислот в длинные цепи.

Как мы видим, в синтезе белка действительно много общего с обычным городским строительством: конструкция (белок) собирается только из простых кирпичиков (аминокислот) по определенному плану (триплетный генетический код ДНК — три рядом расположенных азотистых основания кодируют одну из 20 аминокислот), который известен главному архитектору.

Как же соединяются аминокислоты друг с другом? Оказывается, универсальным цементирующим раствором является так называемая пептидная связь, при помощи которой карбоксильная группа (COOH) одной аминокислоты соединяется с аминогруппой (NH_2) другой аминокислоты. Таким именно путем «собраны» все белковые агрегаты нашего города-государства.

Однако аналогии и на этом не заканчиваются. Дело в том, что на обычной стройке совершенно недостаточно иметь только кирпичи, цементирующий раствор и план строительства. Всем понятно, что без энергии строителей само по себе ничего не выстроится. Точно так же и в клетке. Пептидные связи не возникают сами по себе, если просто смешать разные аминокислоты. Синтезирующие системы клетки должны активно и энергично эти связи создать, и они их действительно создают.

Химизм этого процесса изучен сейчас достаточно подробно. На первом этапе происходит активация карбоксильных групп аминокислот с помощью... АТФ. Вот куда идет энергия, накопленная в клетке за счет разнообразных энергетических превращений. Мы подозревали, что АТФ будет играть важную роль в различных видах внутриклеточной деятельности, теперь мы видим эту роль воочию.

Итак, АТФ активирует карбоксильную группу аминокислот с помощью двух своих фосфатных групп из трех. Оставшийся после этого фрагмент — аденозинмонофос-

фат (АМФ) присоединяется к кислотной группе аминокислоты, и она становится способной образовывать пептидные связи. Кирпичики будущего белкового сооружения готовы к сборке.

Но теперь снова встает вопрос о плане строительства, вернее, не о нем самом, а о путях и способах его реализации. Мы оставили молекулу ДНК плавающей в ядерном соке, после того как выяснили, каким образом она заключает в себе план строительства — наследственную информацию. Теперь, когда АТФ активизировала кирпичики-аминокислоты и сборка белковых конструкций вот-вот начнется, необходимо выяснить, как план строительства станет известен на месте сборки, кто и как доставит его из ядра, от соответствующего «министра» к местам строительства.

О самом белке и способах его синтеза мы будем подробно говорить дальше. Но уже сейчас стоит заметить, что белок — основа всего, что есть в городе-государстве. Роль его в жизни клетки можно сравнить разве что с ролью металла в жизни механизма или машины. И хотя без энергии любой металлический станок — груда лома, но и без металлического тела нет машины, нет механизма.

Итак, в рибосомах синтезируется белок. Однако еще почти 50 лет назад, не зная об этой функции открытых ими гранул, Ж. Браше и Т. Касперон обнаружили в них большое содержание особого вещества, названного *рибонуклеиновой кислотой* (РНК). Какая связь существует между этим веществом и синтезом белка? Помните, описывая крепость-замок, мы заметили, что не только из митохондрий тянутся «провода» в рибосомы, но из рибосом выходят какие-то «линии связи» и идут к центру города-государства, *клеточному ядру*. Причем было похоже, что связь рибосом с ядром скорее напоминает телефонную, чем ту, что обеспечивает поступление «тока» из митохондрий. Теперь мы можем убедиться в этом, поскольку общепризнано: синтез белка в рибосомах идет с помощью особых посредников, осуществляющих связь между ДНК ядра и рибосомами. И посредником является рибонуклеиновая кислота (РНК).

Даже само название говорит о том, что «посредник» является весьма близким родственником «министру», и действительно РНК построена по тому же принципу, что и ДНК, только вместо дезоксирибозы, здесь присут-

ствует другой сахар — рибоза, а из азотистых оснований — вместо тимина — урацил.

Что дает это родство? Очень многое. Без этого родства РНК не смогла бы выполнить свою роль посредника в передаче информации молекулы «правительственной» ДНК.

Мы уже говорили, что генетический код — это определенная последовательность азотистых оснований в молекулярной цепи ДНК. При делении клеток в силу уже знакомой нам *комплементарности* та же самая последовательность воспроизводится в новой молекуле ДНК, ну а между делениями — в структуре молекулы РНК, являющейся как бы слепком с молекулы ДНК. Вот, оказывается, в чем состоит руководящая роль плавающих в ядерном соке ДНК.

Когда мы говорили о том, что ДНК между делениями активно отдает клетке свою информацию, то это и означало, что они «лепят» на себе строго соответствующие их генетическому коду молекулы информационной РНК. А это типичные матрицы, в которых набрано все содержание газеты, но которые сами газетами еще не являются. Процесс снятия слепков РНК с молекул ДНК называется *транскрипцией.*

Молекулы иРНК, несущие в себе закодированную информацию о последовательности аминокислот в будущих белках, которые надлежит построить, устремляются в фабрики белкового синтеза — рибосомы. Подобно другим, уже знакомым нам предприятиям города-государства, рибосомы представляют собой высокоспециализированные системы, состоящие из мембран и гранул, богатых РНК. 40 и даже 60 процентов общего веса рибосом приходится на РНК, и это вряд ли нас удивит после того, что мы узнали о роли этого вещества в синтезе белка.

Итак, из ядра в рибосомы попадают молекулы РНК, которые выполняют роль шаблона или матрицы для синтеза белков с определенной последовательностью аминокислот. Что же дальше? Как молекулы активированных аминокислот воспринимают указанную им последовательность расположения? Оказывается, что и этот процесс осуществляется с помощью молекул РНК, только других, получивших название *транспортных.*

Транспортные РНК — настоящие «прорабы» на стройке белка в городе-клетке. Они имеют низкий молекулярный вес, то есть несложно устроены и невелики, но,

как и любые молекулы такого рода, имеют определенную последовательность нуклеотидов в своей цепи, а следовательно, в силу все той же специфичности оснований (комплементарности) способны «распознать» одну определенную аминокислоту и соответствующий ей специфический участок в молекуле матричной РНК. Не так ли и настоящий прораб знает в лицо каждого своего рабочего и место на стройке, где он должен трудиться и выполнять свои (и только свои) функции!

С помощью 20 различных транспортных РНК все аминокислоты после их активации АТФ занимают соответствующие места на матрице иРНК и образуют специфическую полипептидную цепь белка. Пептидные связи возникают между каждой парой соседних аминокислот и замыкаются одна за другой до тех пор, пока не закончится постройка белковой молекулы.

Мы уже не раз поражались экономичности, производительности и рентабельности всего того, что делается в клетке. Но все, что мы знали до сих пор, не идет ни в какое сравнение с тем, как фантастически быстро строится в клеточных рибосомах белок. Новые аминокислоты добавляются к растущей цепи со скоростью две аминокислоты в секунду, так что построение молекулы белка из 180 аминокислот заканчивается за 2,5 минуты. К сожалению, ни одна стройка в мире пока не может похвастаться такими темпами! Весь процесс реализации «замысла» о строительстве белка называется *трансляцией.*

Вот так, строго по плану, в соответствии с генетической программой идет постоянный синтез белковых соединений в клетке. Для чего он нужен? Прежде всего и больше всего, чтобы клетка могла разделиться. Ведь чтобы поделить поровну между дочерними клетками все «предприятия», «учреждения», запасы горючего и всякие иные богатства, да еще в таком количестве и ассортименте, которым располагала сама, клетке перед делением нужно удвоить свое содержимое. Впрочем, не все. Запасов топлива или количества рибосом и митохондрий в молодой клетке в первое время после деления может быть немного. Это не страшно, она наживет себе все необходимое самостоятельно. Но вот умных и знающих все планы строительства «министров» она сама вырастить не сможет, ведь они «учились» своему ремеслу многие миллионы лет, фактически всю историю эволюции этой клеточной семьи. «Членов правительства» каждая новая

клетка должна получить точно в том количестве, которым располагала материнская. Иначе дочь не сможет выполнить ту жизненную программу, которая стоит перед ней. Вместо полноценной молодой поросли будет уродливое племя инвалидов.

Именно *самоудвоение молекул ДНК перед делением* является важнейшим фактором, обеспечивающим генетическую непрерывность жизни. Именно поэтому вновь появившиеся клетки так похожи на своих «родителей» и продолжают их жизненный путь, выполняя такую же работу и разрешая те же задачи.

Мы уже знаем, что в промежутках между делениями молекулы ДНК активно отдают свою информацию клетке, в результате чего там кипит бурное строительство белковых тел по строго заданному плану. Этот период у клеток животных и человека продолжается 10—20 часов. Но наступает пора готовиться к делению, и в клетке начинаются удивительные изменения. Теперь нам совершенно понятно, что на период деления (а он продолжается всего час!) всякая работа по выдаче генетической информации прекращается. Собственно, даже несколько раньше, только внешне это трудно заметить.

Итак, готовясь к делению, «министерства» города-государства перестают заниматься городским строительством, перестают высылать на места курьеров-посредников (иРНК) и полностью переключают внимание на самих себя.

Прежде всего молекулы ДНК обеспечивают себя достаточным количеством АТФ. Уж они-то великолепно знают, что без энергии никакой работы не совершишь. Затем происходит самое главное: молекулы ДНК удваиваются. Для этого они сначала раскручиваются, и каждая цепь молекулы строит себе (или на себе) вторую цепь, полностью соответствующую той, с которой рассталась. Запас ДНК удвоен, хватит на две дочерние клетки!

Наконец, на очереди последняя задача: перед началом деления синтезировать белки и накопить энергию для самого процесса деления — митоза, поскольку для этого необходим специальный митотический аппарат. И вот когда все подготовительные этапы завершены, начинается собственно деление клетки.

Сам митоз можно подразделить на четыре фазы.

Начальная стадия (профаза) — это все еще подго-

товка к делению. Молекулы ДНК уже упаковались в хромосомы и удвоились. Однако половинки удвоенных хромосом (так называемые сестринские хроматиды) еще удерживаются вместе специальной связкой (центромерой). Пока еще хромосомы — одно образование, хотя все вроде бы готово для их расхождения.

В самом конце профазы исчезает стена, отделявшая «правительство города» от всей остальной территории. Ядерная мембрана растворяется, и хромосомы, связанные попарно, оказываются в общей массе ядерных и цитоплазматических веществ — процесс деления захватил всю клетку.

Дальнейшая судьба спаренных хромосом зависит от так называемых *центриолей.* Эти крупные трехмерные образования, присутствующие в любой живой клетке, перед началом деления так же удваиваются и расходятся в противоположных направлениях, образуя своеобразные *полюса.* Всем известно, что линия, находящаяся на одинаковом расстоянии от полюсов, называется экватором. И вот именно в плоскость экватора и устремляются со всех сторон связанные между собой центромерами удвоенные молекулы ДНК.

Итак, хромосомы выстроились в *экваториальной плоскости* на равном расстоянии от полюсов. Эта стадия экваториальной пластинки носит название *метафазы.* Между центриолями на полюсах клетки и хромосомами устанавливается непосредственная связь, формируется так называемое *веретено*, нити которого тянутся от центрального участка каждой хромосомы к центриолям.

Как поразительно изменился наш город-государство! Трудно даже представить себе, что странное образование с двумя полюсами, нитями веретена и множеством хромосом в экваториальной плоскости — это и есть та самая клетка, в которой так четко ядро отделялось от всей цитоплазмы, а в цитоплазматических гранулах-предприятиях кипела разнообразная, четко слаженная работа. Сейчас невозможно различить ни рибосом, ни митохондрий, ни лизосом, ничего, кроме... гигантского *митотического аппарата*, в который входят центриоли и нити ахроматинового веретена. Конечно, органоиды—предприятия не исчезли, но они не функционируют во время митоза, а потому и не видны. Они оттеснены на периферию территории клетки.

А откуда взялся митотический аппарат? Точно пока никто не знает, но, по-видимому, вещества, из которых

он строится, разбросаны по всей клетке во время интерфазы и только в конце ее собираются и организуются под влиянием главных дирижеров митоза — центриолей.

Да, центриоли — главные дирижеры митоза. Они не только намечают полюса в делящейся клетке, но и устанавливают физические связи с каждой хромосомой, точнее с центромерой каждой хромосомы.

События достигают кульминации в конце метафазы. Все готово к рождению двух клеток вместо одной... Еще мгновение, и наступает самое главное: сестринские хроматиды отрываются друг от друга, и вновь рожденные самостоятельные хромосомы центромерами вперед устремляются к центриолям!

Расхождение хромосом составляет содержание следующей фазы митоза — анафазы. Хромосомы, как по команде, направляются к полюсам по ходу нитей — волокон ахроматинового веретена. Создается впечатление, что к нашему городу-государству подкрались с двух сторон два Гулливера и, схватившись за нити веретена, стали тянуть каждый в свою сторону полный набор клеточных хромосом, подобно тому, как подлинный Гулливер вытащил все корабли флота лилипутов, привязав к каждому тонкую нить.

По мере того, как хромосомы двигаются по прямым линиям к полюсам (скорость достигает 2 микронов в минуту при общей длине пути от 5 до 25 микрон), полюса тоже начинают удаляться друг от друга, увлекая за собой хромосомы. Вся территория города-клетки при этом меняется, клетка растягивается, стадия анафазы переходит в последнюю стадию митоза — телофазу.

Телофаза — заключительный акт гигантского спектакля, который разыгрался на наших глазах. Точно на уровне экваториальной плоскости возникает мембрана — граница, разделяющая друг от друга территорию двух новых городов. Хромосомы, собравшиеся у полюсов, отделяются от остальной территории города прочной защитной мембраной. Восстанавливается ядро, а в нем ядрышки.

Образовались две новые клетки, но, хотя они снабжены всем необходимым для жизни и работы, размер их мал, и нужна гигантская работа для того, чтобы они действительно во всем сравнялись с родительской. И вот, чтобы руководить этой работой, хромосомы деспирализуются, теряют четкие очертания и начинают вновь отдавать свою наследственную информацию, погрузившись

в ядерный сок, где мы и застали их во время первого путешествия в ядро. Наступила интерфаза.

Итак, мы бегло познакомились с делением клеток, рождением новых городов-государств нашего удивительного царства живой природы. Не все клетки делятся. Многие после рождения выбирают путь чрезвычайного усложнения, специализации. Так возникают высокодифференцированные клетки (например, нервные). Но те клетки, которые вновь и вновь делятся, обманули время, познав секрет истинного бессмертия и бесконечно воссоздавая себя в новых и новых клеточных поколениях.

Мы только самым общим взглядом окинули клетку, выяснив, как она устроена, где берет энергию, каким образом строит молекулы и, наконец, делится. В каждом из этих вопросов легко можно утонуть, ибо далеко не все еще известно, а из известного мы сообщили самые необходимые сведения. Мы не можем больше задерживаться на этом, ведь наша книга посвящена не цитологии или генетике: главная наша задача — впереди! Мы описали здоровую, нормальную клетку в покое, работе, во время размножения. Но это все естественные физиологические ее состояния. К сожалению, у нее множество врагов, и один из самых коварных — герой нашего повествования — представитель царства Vira — маленький, но жестокий и беспощадный *вирус*. Как же он вредит клетке?

Теперь мы можем рассказать и об этом, правда, предпослав еще одно отступление — объяснение термина *репродукция*, которым обозначают процесс увеличения численности вирионов.

ГЛАВА СЕДЬМАЯ

МНОГОАКТНАЯ ПЬЕСА «КЛЕТКА И ВИРУС»

(ЧАСТЬ ВТОРАЯ. «ВИРУС»)

В 1963 году в Таврическом дворце в Ленинграде проходила сессия Академии медицинских наук. В ее повестке стоял один-единственный вопрос: современное состояние вирусологии. В докладах были проанализированы наиболее важные разделы общей и частной вирусологии. Громко и значительно прозвучали новые тогда молекулярно-биологические термины, и среди них наиболее ча-

сто: «вирусная репродукция». Именно этот термин вызвал сильное раздражение одного из крупнейших эпидемиологов страны, маститого академика, внесшего неоценимый вклад в теорию и практику борьбы со многими инфекционными болезнями. «Почему репродукция? — грозно вопрошал он. — Почему нужно обозначать этим словом процесс, который все привыкли называть размножением? Не есть ли это дань новомодным устремлениям с целью сокрыть истинный смысл?»

Такую реакцию можно понять. Внешне — с точки зрения биолога и врача (в частности, и эпидемиолога), между размножением вирусов, бактерий, простейших, рыб и любых других организмов — нет никакой принципиальной разницы. Особь родит подобное себе дитя! Точность, с которой это подобие поддерживается в мире вирусов, нисколько не меньшая, чем во всех иных группах живых особей. Ведь заражение ребенка вирусом кори никогда не приводит к «ошибочным» результатам, ни один ребенок никогда при таком заражении не заболел не корью (а гриппом или свинкой, например!). Так не бывает! Особь порождает себе подобное дитя. Повторяем: внешне в мире вирусов происходит так же, как и в других царствах живой природы. Почему же этот процесс нужно обозначать другим термином?

Прежде чем ответить на этот вопрос, необходимо отметить общие механизмы, которые лежат в основе любого вида размножения — и вирусного, и невирусного. Это матричный синтез. Именно он определяет биосинтез белков и нуклеиновых кислот. Его отличительная черта в том, что сама матрица, содержащая интегративную информацию в виде химической структурной записи, не входит в состав конечного продукта, возникшего под ее руководящим воздействием. По образному выражению В. А. Энгельгардта, матрица подобна «знаменитому мавру», который «сделал свое дело и может уйти».

Матричный синтез — основа биологической интеграции. Из полнейшего термодинамического хаоса (включающего, в частности, смесь нуклеотидов и аминокислот) он обеспечивает получение заданного и строжайше соблюдаемого порядка — химической структуры молекулы соответствующего полимера.

Все это так. Но если говорить о размножении любых *клеточных* организмов, то нельзя не отметить следующей важной особенности: матричный синтез всегда сочетается там с материальной преемственностью материнских

и дочерних элементов. Мы только что это подробно разобрали. Обратим здесь лишь внимание на самое важное: материнская клетка перед делением удваивает генетические запасы, а затем разделяет их поровну между дочерними клетками. Материальная преемственность, таким образом, налицо.

В той или другой форме эта преемственность наблюдается при всех видах размножения и одно- и многоклеточных организмов. Это же касается и полового размножения: в дочерний организм попадают материальные частицы родительских половых клеток. Таким образом, матричный синтез, хотя и лежит в основе воспроизводства всех биополимеров, в том числе и самой ДНК, но не является единственным условием размножения клеточных организмов, поскольку сочетается с материальной преемственностью материнского и дочернего тела. Это и есть размножение.

Ну а вирусы? Снова повторим: внешне — все то же самое, но если вглядеться внимательней (что и сделала молекулярная биология вирусов за последние три десятка лет!), оказывается: матричный синтез в этом случае есть, а материальная преемственность между «родителями» и «детьми» полностью отсутствует. И это *вирусная репродукция*. Самое главное в ней то, что вирусная нуклеиновая кислота не только несет в себе запас наследственной информации, но и является непосредственным инструментом ее выражения, выступая в роли инициатора процесса раскрытия генетического рода. Вот почему на сессии, с описания которой мы начали этот раздел, на реплику академика-эпидемиолога: «Почему репродукция, а не размножение», другой академик — молекулярный биолог ответил: «Именно репродукция, и никак иначе!»

Итак, вирус — не обычный микроб, который просто размножается. Вирус — это особый биологический индивид, этакий монстр, который вроде бы и размножается, но в то же время делает это все совсем не так, как все другие живые существа. В итоге новые поколения вирусов — по существу не дети поразивших клетки материнских, родительских особей, а безусловные их братья и сестры.

Столь своеобразная форма создания себе подобных, естественно, связана с молекулярной организацией вирусной частицы. По современным представлениям, вирусы не столь очевидно голы и безоружны, как это

казалось после работ У. Стенли с кристаллами нуклеопротеида ВТМ (вируса табачной мозаики) середины 30-х годов. В составе разных вирусов найдено некоторое количество ферментов. И тем не менее вирус без клетки размножаться не может: и ферментов недостаточно, и, главное, нет рибосом, то есть «фабрик» для синтеза своего собственного белка. Отсутствие рибосом характерно, правда, еще и для риккетсий и хламидий — ближайших «соседей» вирусов по иерархической лестнице микромира. Именно поэтому все они (и вирусы, и риккетсии, и хламидии) не растут на искусственных питательных средах, как бактерии, плесени или грибки и используют для своего размножения живые полноценные клетки.

Вот почему так трудно выделить от больного человека, животного или растения живой вирус, вот почему содержать вирусологическую лабораторию намного дороже, чем бактериологическую. Ведь и куриные эмбрионы, и клеточные культуры, и лабораторные животные намного дороже искусственных питательных сред, в которых накапливаются бактерии. И не только накладнее, но и хлопотнее, хотя бы потому, что животных надо кормить регулярно, даже в выходные дни, а автоматов для этого пока не придумали. Да и помещений вирусологической лаборатории нужно значительно больше, и требования к их обустройству более жесткие.

Намного дороже содержать вирусологическую лабораторию не только из-за животных, но и оборудования. По этому показателю ее и сравнивать с бактериологической нельзя. Электронные микроскопы, ультрацентрифуги, сцинцилляционные счетчики стоят в сотни раз дороже, чем самая совершенная аппаратура для исследования бактерий.

Будет ли так всегда? Не станет ли возможным биосинтез вирусов в пробирке (in vitro) без клеток? В принципе такого можно ожидать, но это будет означать, что в пробирке удалось воспроизвести условия, которые реально существуют только в целой, да еще чувствительной к данному вирусу клетке. Дело это огромной сложности и неменьшей важности.

Именно об этом говорил на уже упоминавшейся нами сессии Академии медицинских наук СССР в 1963 году академик Л. А. Зильбер: «Только с созданием системы бесклеточного синтеза вируса отпадут опасения в том, что с вирусными вакцинами в организм человека не попадет при иммунизации нечто постороннее. Такая система

будет знаменовать собой подлинную революцию в вирусологии».

За прошедшие с того времени 25 лет мы еще не дожили до такой революции. Клетка остается пока единственным монопольным «хозяином» вирусного размножения. Вне клеток животных, человека, куриных эмбрионов, тканевых культур репродуцировать вирус пока не удается, и это делает систему вирус-клетка в известном смысле слова центральной фигурой вирусологии. Неудивительно, что изучению взаимодействия вирусов и клеток посвящено огромное количество научных работ, которые в своей совокупности составляют главу в современном учении о вирусах. Даже генная инженерия принципиально не изменила этой проблемы. Она лишь создала возможность синтезировать вирусные белки в клетках микроорганизмов. Но опять-таки в клетках!

Как же происходит вирусная репродукция?

Мир вирусов огромен и многолик. Только непосвященным вирусы кажутся одинаковыми существами. На самом же деле, сказав вирус, мы почти ничего конкретно не сказали, так же, как если бы произнесли слово животное, не уточнив, какое животное имели в виду. Между вирусами полиомиелита и оспы, наверное, не меньше различий, чем между рыбами и птицами.

Но в воспроизводстве, размножении, а точнее — репродукции вирусов, и мы уже говорили об этом, есть важные общие черты. Именно это в значительной степени и делает разные вирусы членами одного биологического сообщества — царства Вира и позволяет в учебнике по вирусологии следующим образом подразделять главу, называющуюся «Репродукция вирусов»:

адсорбция;
проникновение вирусов в клетку;
транскрипция;
трансляция;
репликация;
сборка вирусных частиц;
выход вирусных частиц из клетки.

Итак, взаимодействие вируса с клетками — многоэтапный процесс, и первым из них является адсорбция. Но прежде чем ее характеризовать, позволим себе немного пофилософствовать.

В известном смысле любое соприкосновение вирусной частицы с клеткой может рассматриваться как взаимодействие. Нет никаких сомнений, что такого рода взаи-

модействий было несметное множество, даже когда мы писали эти строки, а любой (и каждый) наш читатель удостаивал их своим вниманием. Однако и мы дожили до конца работы, и читателю ничто не помешает дойти до последней страницы нашего скромного труда, а это свидетельствует о том, что никаких пагубных биологических последствий такое взаимодействие не вызвало.

К сожалению, взаимодействие вируса и клеток не всегда заканчивается столь благополучно. Контакт вируса с клеткой может привести (и часто приводит!) к возникновению весьма своеобразного биологического монстра—системы вирус-клетка, к которой как нельзя лучше подходят все упоминавшиеся нами рассуждения Берталанфи об «и» и его роли в интеграции.

Мы уже говорили об удивлении как основе познания, без чего невозможно ничего открыть и, по-видимому, нельзя быть ученым. Лауреат Нобелевской премии Д. Кендрью, открывший молекулярную структуру белка миоглобина, отмечает, что именно удивление было его первой реакцией на рентгенограмму человеческого волоса. И было настолько сильным, что послужило первым толчком к занятиям биологией, причем именно изучению больших молекул, входящих в состав живых организмов.

Система вирус-клетка не может не удивлять. В ней причудливо переплелись свойства двух самостоятельных организмов, это своего рода гибрид, химера, странный, но достаточно стойкий комплекс, ни в коей мере не сводимый к слагающим его компонентам.

Несмотря на огромное разнообразие клеток и вирусов, их взаимодействие друг с другом протекает по одному из следующих типов: *автономному* или *интегративному*... Мы написали эти термины и осеклись, как это было уже неоднократно... Как безжалостно сухи бывают слова, кратко обозначающие целые вехи истории. Два типа взаимоотношений вирусов и клеток: один и другой. А какими словами обозначить тот путь, который прошла наука, а точнее и проще — люди науки, прежде чем мы смогли так просто написать эту фразу...

Мы хорошо знаем о том, что честь открытия первого вируса принадлежит сотруднику кафедры физиологии растений Петербургского университета Д. И. Ивановскому. Он был командирован в Крым (случилось это в конце прошлого века), чтобы узнать, почему гибнут плантации табака. Сначала на табачных листьях проступали

жилки, потом — мертвенные пятна; листья покрывались зелено-желтой мозаикой и опадали на землю...

Ивановский решил выделить микроб опустошительной табачной мозаики. Он процеживал заразный сок через фарфоровые фильтры с мельчайшими отверстиями: они пропускают жидкость, но задерживают бактерии. Бактерий не было, а процеженный сок (отфильтрованная жидкость) оставался столь же заразным. Что это — сверхмалый микроб? А может, просто ядовитая жидкость? Ивановский настаивал: это особые сверхмалые микробы, именно поэтому они проходят через фильтры.

Позднее их назовут фильтрующимися вирусами. В электронном микроскопе получат первые фотографии «дедушки царства Вира» — вируса табачной мозаики. Но это будет позднее.

А с самого начала было ясно, что новый сверхмалый микроб не может размножаться без клеток. Это было очевидно, но прошло очень много лет, пока стало ясно содержание драмы «вирус — клетка». Впрочем, хватит философствовать, наша драма многоактна. Акт первый: адсорбция.

Строго говоря, адсорбироваться вирусы могут (и безусловно, это делают!) не только на клетках, а... на чем угодно, в силу электростатического взаимодействия положительно и отрицательно заряженных группировок, расположенных на поверхности вируса, с одной стороны, и на любой поверхности, в том числе и клеточной — с другой. Ясно, что этот процесс неспецифичен. Но... вирус гриппа заражает человека, попав на слизистую верхних дыхательных путей, и совершенно безопасен при нанесении на кожу, например. Полиомиелитом нельзя заразиться иначе, чем проглотив его возбудителя и т. д. В чем тут дело?

За неспецифической стадией адсорбции наступает высокоспецифическая, когда белки поверхности вируса (так называемые прикрепительные) соединяются со специфическими группировками (рецепторами) на плазматической мембране клетки, если, конечно, такие рецепторы на этих клетках имеются. Для вируса гриппа, например, на слизистой верхних дыхательных путей они есть, а на коже нет. Именно поэтому грипп — респираторная инфекция, а полиомиелит — кишечная (во всяком случае — по методу заражения или, как говорят эпидемиологи, по входным воротам инфекции).

Мы не будем рассматривать структуру рецепторов на

разных клетках и свойства прикрепительных белков представителей разных рибо- и дезоксирибовирусов. Скажем лишь: что в своей совокупности эти сведения достаточно точно и полно объясняют явление тропизма вирусов к одним тканям, устойчивость тех или иных клеток и вирусам и, наконец, видовую устойчивость или, наоборот, чувствительность к вирусным инфекциям. Почему, например, пикорнавирусы (возбудители полиомиелита и полиомиелитоподобных инфекций) поражают только приматов, а тогавирусы (возбудители клещевого и комариного энцефалитов) — и млекопитающих, и членистоногих, и человека? Да потому, что соотношение структуры прикрепительных вирусных белков и клеточных рецепторов не позволяет пикорнавирусам выйти за пределы отряда приматов, а тогавирусам дает возможность легко перешагнуть границы типов и проникать в клетки как позвоночных, так и беспозвоночных.

Итак, адсорбция прошла. Что же дальше? Дальше — проникновение вируса в клетку. Исторически сложилось представление о том, что вирусы могут проникать в клетки либо путем так называемого виропексиса, либо путем слияния вирусной и клеточной мембран. Вряд ли правильно говорить либо—либо. По-видимому, оба эти механизма не столько исключают, сколько дополняют друг друга. Понятно также, что каждая система вирус-клетка характеризуется своим индивидуальным способом проникновения нарушителя границы клеточного государства.

Современные руководства по вирусологии буквально переполнены описанием подробностей каждого такого отдельного разбоя, и только в некоторых из них содержатся отдельные попытки прописать лекарства, защищающие клетки от гибели. Мы имеем в виду химиотерапевтические средства, к сожалению, крайне немногочисленные в вирусологии. Но об этом — в другом месте. Сейчас в нескольких словах охарактеризуем самое главное — проникновение вируса в клетку.

Термин «виропексис» предложил в 1948 году видный вирусолог австралиец венгерского происхождения Ф. де Сент-Гроот. Это не что иное, как разновидность пиноцитоза (или эндоцитоза), то есть обычного механизма поступления в клетку из внешней среды питательных и регуляторных белков, гормонов и других высокомолекулярных веществ. В отдельных участках цитоплазмы, в особых ямках, где располагаются специфические рецеп-

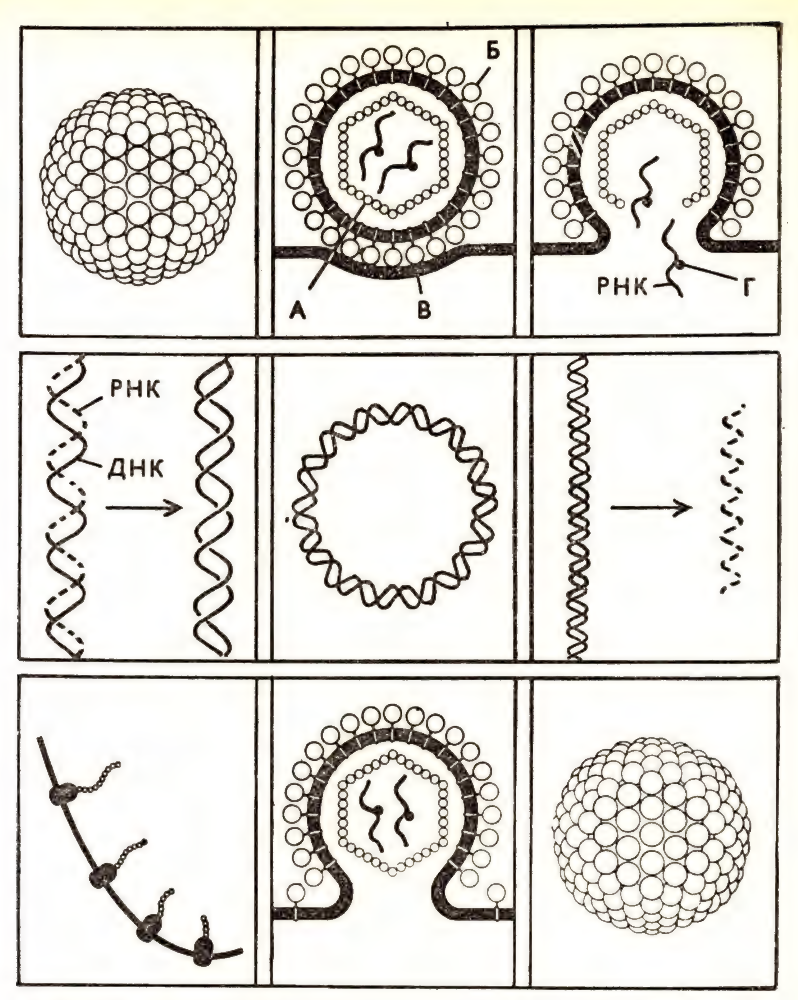
торы, после взаимодействия с вирусом возникают выпячивания (инвагинации). Затем эти выпячивания замыкаются и образуются внутриклеточные вакуоли, содержащие в себе проникшее в клетку вещество, в частности, вирус, если это был он.

Вакуоли сливаются между собой, образуя крупные внутриклеточные полости, соединяющиеся затем с лизосомами. Вы помните об эти стражах постоянства внутренней среды клеток, наполненных разнообразными ферментами? Теперь мы их видим в работе: содержимое лизосом изливается в вакуоли, и начинается эффективная ферментативная переработка. Белки разлагаются до аминокислот, нуклеиновые кислоты до отдельных мононуклеотидов и т. д. Казалось бы, лизосомы должны в порошок растереть непрошеных гостей, ведь вирусы — типичные нуклеопротеиды! Но этого не происходит. Напротив, лизосомы своими ферментами помогают вирусной мембране слиться с клеточной, выстилающей внутреннюю полость вакуоли. Вот почему мы говорили о том, что механизмы виропексиса и слияния мембран вируса и клетки не противоречат, а дополняют друг друга.

Итак, мембраны слиты! В одних системах вирус — клетка это известно до мельчайших подробностей, в других — только начинает изучаться. Например: какой из вирусных белков является белком слияния? По-настоящему он идентифицирован только у пара- и ортомиксовирусов. Так, у вируса кори или парагриппа (оба — парамиксовирусы) им является один из двух гликопротеидов, находящихся на поверхности вирусной частицы. У вируса гриппа (ортомиксовирус) функцию белка слияния выполняет малая субъединица гемагглютинина — важнейшего поверхностного антигена этого возбудителя. Так или иначе, но этот процесс происходит при проникновении в клетки любых вирусов.

Итак, все сказанное подводит нас к главнейшему событию, без которого не может начаться вирусная инфекция — «раздеванию», высвобождению вирусного генома от белкового покрытия. Условия для такого раздевания создаются всеми предшествующими, описанными нами процессами: связыванием со специфическими рецепторами, проникновением в клетку, слиянием мембран.

Не отвлекаясь на частности (а великое множество их уже известно и еще более неизвестно), можно сказать, что вирус, проходя внутрь клетки, раздевается постепенно, сбрасывая по мере своего взаимодействия с клет-



Жизненный цикл ретровируса.
А — белок сердцевины;
Б — гликопротеин оболочки; В — клеточная мембрана;
Г — обратная транскрипция.

кой одну одежду за другой, стремясь обнажиться до такой степени, которая позволит ему начать смертельный для клетки «танец»: для одних вирусов такими продуктами являются сердцевины вирионов, в других — нуклеокапсиды, в третьих — нуклеиновые кислоты. Но во всех случаях критерием достаточной для начала инфек-

ции степени раздевания вируса является способность начать транскрипцию.

Нам не нужно здесь объяснять, что такое транскрипция — мы говорили об этом выше, путешествуя по клетке. Напомним, что центральная догма молекулярной биологии клетки выражается формулой: ДНК (транскрипция) ⟶ РНК (трансляция) ⟶ белок.

То, как реализуют свою генетическую информацию вирусы, называют — *стратегией вирусного генома* (!). (Заметим: это не наше выражение, мы заимствуем его из обширной литературы по молекулярной вирусологии.) Стратегия генома ДНК-содержащих вирусов в отношении синтеза иРНК та же самая, что и у клетки (ДНК⟶РНК⟶белок). Стратегия та же! А тактика?

Тактика различна у разных групп вирусных агентов. Большинство ДНК-содержащих вирусов, во всяком случае все, репродукция которых происходит в ядре (паповавирусы, аденовирусы, вирусы герпеса), используют для своей транскрипции клеточный фермент полимеразу (точнее: ДНК-зависимую РНК-полимеразу). Именно она на матрице *вирусной* ДНК строит комплементарную ей информационную иРНК. Вот она — молекулярная структура вирусного паразитизма, молекулярное выражение разбойного поведения вируса, проникшего в клетку-государство и использующего его «правительственный аппарат» для своих злодейских целей!

Большие ДНК-содержащие вирусы (оспы, например) размножаются не в ядре, а в цитоплазме пораженных клеток, и в силу этого не могут для своей транскрипции использовать клеточный ядерный фермент — полимеразу. Но у них есть свой собственный (вирионный) фермент ДНК-зависимая РНК-полимераза, которая и начинает транскрипцию. Заметим, что это, конечно, показатель большей самостоятельности, чем та, которая есть у «ядерных» ДНК-содержащих вирусов. Но разбойный паразитический нрав этого агента нисколько не тише, чем у его более мелких по размерам собратьев. У него, как и у них, нет своих рибосом, а потому он не может сам синтезировать свои белки и является таким же клеточнозависимым паразитом. Но на этапе транскрипции, причем именно на самой ранней ее стадии, он более автономен, имея в своей структуре некоторый «набор отмычек», если хотите.

Иначе обстоит дело с транскрипцией РНК-содержащих вирусов (рибовирусов). Здесь хранителем генети-

ческой информации является не ДНК, а другая нуклеиновая кислота, РНК. Ясно, что центральная догма молекулярной биологии ДНК⟶РНК⟶белок здесь не может применяться, как говорят физики, по определению. Как же тут происходит транскрипция? Очень по-разному, у разных групп рибовирусов. А то, что они очень разные, вытекает хотя бы из того, что по структуре и свойствам своего генома они делятся на несколько очень разных групп.

Группа первая. Рибовирусы с позитивным геномом (или плюс-нитевые вирусы). Сюда относятся пикорна-, тога- и коронавирусы. У этих агентов сам геном, сама вирионная РНК выполняет функции иРНК. У них вообще нет транскрипции! Формула их жизни необычайно проста: РНК⟶белок.

У второй группы рибовирусов геном не может выполнять функций иРНК. Это так называемые минус-нитевые вирусы (или вирусы с негативным геномом). Сюда относятся ортомиксовирусы (вирус гриппа), парамиксовирусы (корь, парагрипп, паротит и др.). У этих агентов транскрипция имеет место. При этом иРНК строится на матрице вирионной РНК и является, естественно, комплементарной ей. Передача генетической информации у этих вирусов происходит по формуле РНК⟶РНК⟶белок.

Фермента, который мог бы синтезировать РНК на матрице другой РНК, то есть РНК-зависимой РНК-полимеразы, в клетках нет и быть не может (мы помним, что в ядрах клеток происходит постоянный синтез иРНК, но на ДНК-вых матрицах, и делает это фермент ДНК-зависимая РНК-полимераза). Этот фермент вирусы с негативным геномом приносят с собой, оказывается, он есть в структуре вириона, это вирионная транскриптаза, или вирионная РНК-зависимая РНК-полимераза. Такие ферменты были открыты в составе парамиксо- и ортомиксовирусов в 70-е годы, и это открытие сделало понятным, как может реализоваться формула РНК⟶РНК⟶белок.

Наконец, к рибовирусам относятся и так называемые ретровирусы, в составе которых есть уж и вовсе диковинный фермент РНК-зависимая ДНК-полимераза, которая строит ДНК по матрице... РНК. Эти вирусы живут по формуле РНК⟶ДНК⟶РНК⟶белок.

О ретровирусах, РНК-зависимой ДНК-полимеразе (обратной транскриптазе, или ревертазе) и удивитель-

ной формуле, дополнившей основную догму молекулярной биологии Уотсона и Крика, мы будем говорить особо. Отметим только: иРНК ретровирусов гомологична геномной вирионной РНК (а не комплементарна ей, как у вируса гриппа, например), а потому ретровирусы так же, как и пикорнавирусы, относятся к плюс-нитевым. Но сколь разные структуры и свойства скрываются за этим подобием! Поистине даже *подтип* рибовирусов таит в себе гигантское многообразие семейств, родов и видов по самым кардинальным молекулярно-генетическим параметрам. А ведь есть еще и второй подтип — дезоксирибовирусов: ДНК-содержащие вирусы!

Сначала отметим, что представители самых крупных по размерам вирионов ДНК-содержащих вирусов — вирусов оспы и иридовирусов — репродуцируются в клеточной цитоплазме, и, следовательно, там же и происходит транскрипция их генома. Мы уже теперь хорошо знаем, что для транскрипции ДНК (иными словами, для синтеза иРНК на матрице ДНК) нужен фермент РНК-полимераза, *зависимая* от ДНК. Вирусы охотно пользуются для этих целей клеточными ферментами, подставляя *свои* матрицы под действие энзима клетки. Но для этого необходимо, чтобы там, где происходит репродукция данного вируса, этот фермент был. В цитоплазме такого клеточного фермента нет и быть не может, это чисто ядерный фермент.

Как же происходит тогда транскрипция генома этих вирусов, репродуцирующихся в цитоплазме? Одним единственно возможным способом, за счет активности фермента ДНК-зависимой РНК-полимеразы, содержащегося в структуре самого вириона (вирионной транскриптазы). Другие ДНК-содержащие вирусы (папова, адено, герпес, парво, гепадно), репродуцирующиеся в ядрах, транскрибируют свой геном за счет ядерных транскриптаз (ДНК-зависимых РНК-полимераз) клетки.

Так по-разному своими собственными, подчас неповторимыми путями вирусы транскрибируют свои геномы, и в клетках появляются вирусспецифические иРНК, способные транслировать в клеточных рибосомах вирусные белки.

Мы помним, что трансляцией называют процесс перевода генетической информации, содержащейся в иРНК, в специфическую последовательность аминокислот. Сама по себе трансляция — сложный, но достаточно хорошо изученный процесс. Известно, что происходит она

в рибосомах (и только в них!) и проходит в три фазы: инициации, элонгации и терминации.

Не будем их описывать, это сделано в учебниках по молекулярной биологии. Нам важно другое: выяснить, как реализуется стратегия вирусного генома при трансляции в *клеточных* рибосомах *вирусных* белков.

У вируса должна быть своя стратегия, причем весьма «хитроумная», так как количество вирусных иРНК всегда значительно уступает количеству клеточных, и, следовательно, недостаточно просто наготовить свои молекулы, надо еще избирательно подавить трансляцию клеточных иРНК. Чтобы это сделать, надо хорошо «знать», как вообще начинается (инициируется) трансляция в рибосомах, и затем использовать это «знание» для своих целей. Стратегия вирусного генома как раз все это и предусматривает.

Инициация вообще является наиболее ответственным этапом трансляции. Именно в этот период рибосома должна «узнать» иРНК и связаться с ее особым участком. Трансляция начинается, когда к комплексу иРНК с малой рибосомальной субъединицей присоединяются так называемые инициаторные белки. Их по крайней мере три — в прокариотических (не обладающих типичным клеточным ядром и хромосомным аппаратом) клетках и более девяти в эукариотических (у которых тело клетки дифференцировано на цитоплазму и ядро). Таким образом, в каждой клетке имеется как бы пульт управления процессами трансляции: все иРНК, как правило, находятся в избытке, а инициаторные белки регулируют, какой вид трансляции и когда должен протекать.

Вирус вводит свои вирусспецифические инициирующие факторы, которые проводят «дискриминационную политику», создавая условия для избирательной трансляции вирусных иРНК. Трансляция клеточных иРНК полностью или частично прекращается, и тогда клетка более или менее быстро может погибнуть, либо совсем не подавляется, и тогда клетка продолжает жить и функционировать, несмотря на вирусную инфекцию. Но в любом варианте трансляция вирусных белков имеет режим наибольшего благоприятствования, и биосинтез структур чуждого для клетки организма, «тела» ее врага, клеточные рибосомы исправно осуществляют. Вот какова стратегия вирусного паразитизма!

Мы не будем говорить о деталях процесса трансляции вирусных белков. В одних случаях синтезируется один

гигантский белок — предшественник, который потом нарезается на отдельные белки зрелого вириона (ведь у любых вирусов индивидуальных белков бывает много: от трех до нескольких десятков); в других — изначально раздельно синтезируются индивидуальные белковые молекулы. Почти во всех случаях белки подвергаются так называемой посттрансляционной модификации: изменяются за счет включения в их состав углеводов, сульфатных групп, молекул жирных кислот и т. д. Это тоже элементы стратегии вирусного генома, но лишь *элементы*. Главная задача вируса состоит в том, чтобы захватить клеточные рибосомы и заставить работать на себя. С этой задачей вирусный геном успешно справляется, сохраняя свой собственный вид и ставя под угрозу или попросту уничтожая клетки хозяина.

Итак, в итоге транскрипции и трансляции созданы вирусные белки. Теперь остается рассмотреть, как происходит синтез молекул нуклеиновой кислоты, гомологичных геному, чтобы в общих чертах понять финал драмы вирус—клетка. Синтез таких молекул носит название *репликации*.

Строго говоря, этот термин не является синонимом слов размножение и репродукция. Хотя нередко можно прочитать или услышать: «вирусы реплицируются» (при этом имеется в виду, что они размножаются). Но точнее, по существу, репликацией следует называть именно *синтез новых, гомологичных исходной молекул нуклеиновой кислоты*.

Из описания жизни клетки-государства мы должны помнить, что в клетке происходит репликация ДНК, в результате чего образуются дочерние двунитевые ДНК — знаменитые двойные спирали Уотсона и Крика. Как происходит этот процесс в клетке — известно достаточно хорошо, но так ли реплицируется вирусный геном?

Если у вируса двуцепочечная ДНК, а таких большинство (это и папова-, и адено-, и герпесвирусы и семейство вирусов оспы), то механизм репликации просто идентичен такому в клетке. С той лишь, однако, существенной оговоркой, что реплицируют ДНК вируса клеточные ферменты. А в остальном все точно так же: полинуклеотидные цепи двойной спирали ДНК расплетаются, и образуются две новые двойные спирали, каждая из них состоит из одной родительской и одной вновь синтезированной цепи.

Ученым понадобились многие десятилетия, чтобы ра-

скрыть эту тайну жизни, тайну размножения, тайну передачи наследственных свойств. Через наивные, а подчас и мистические представления о природе похожести детей на родителей, через эмпирические наблюдения и строгие, но частные эксперименты, человеческий ум совсем недавно постиг тайну тайн живой природы, секрет двойной спирали ДНК и ее репликации, лежащей в основе всех видов размножения.

Вирус превзошел эту премудрость многие миллионы лет назад, научившись жить в живых клетках. Мастерски подставляя свой ДНК-овый геном под действие комплекса клеточных ДНК-синтезирующих ферментов, он теми же способами, теми же механизмами достигает собственных целей, реплицирует свой геном, продолжает жизнь своего биологического вида. Обманутая им клетка, может, мы уже упоминали об этом, и сразу погибнуть, и долго болеть, погибая постепенно, и вовсе не погибать, «делая вид», что ее не касается то, что в ней самой происходит. Именно так возникают латентные и хронические инфекции, в которых вирус или вирусный геном *персистируют*. Это тоже, конечно, репродукция с репликацией генома, но качественно иная, как бы растянутая во времени, как при замедленной киносъемке...

Впрочем, все это относится ко всем вирусам вообще, а мы говорим пока о репликации генома ДНК-содержащих вирусов. Их геномы реплицируются так, как ДНК обычных клеток. Есть, конечно, особенности, но они носят частный характер. Так, у некоторых ДНК-содержащих вирусов геном представляет собой кольцевую двунитевую структуру (например, у вирусов группы папова). В этом случае ферменты разрезают одну из нитей ДНК, это приводит к раскручиванию молекулы, снятию так называемых супервитков, и возникает обычная (точнее — типичная) линейная структура ДНК, а далее — все как у Уотсона и Крика, так называемым полуконсервативным способом, суть которого описана выше.

Есть вирусы, правда, их меньшинство, с однонитевым ДНК-овым геном (семейство парвовирусов). Но и эти, казалось бы, «инвалиды», поступают типично, хотя и с ухищрениями. До репликации на матрице единственной цепи ДНК генома этих вирусов с помощью опять-таки клеточных (!) ферментов строится комплементарная ей нить ДНК, и возникает типичная, хотя и временная, двойная спираль. Это сооружение недолговечно, оно служит только для репликации, из него выходят вирусы,

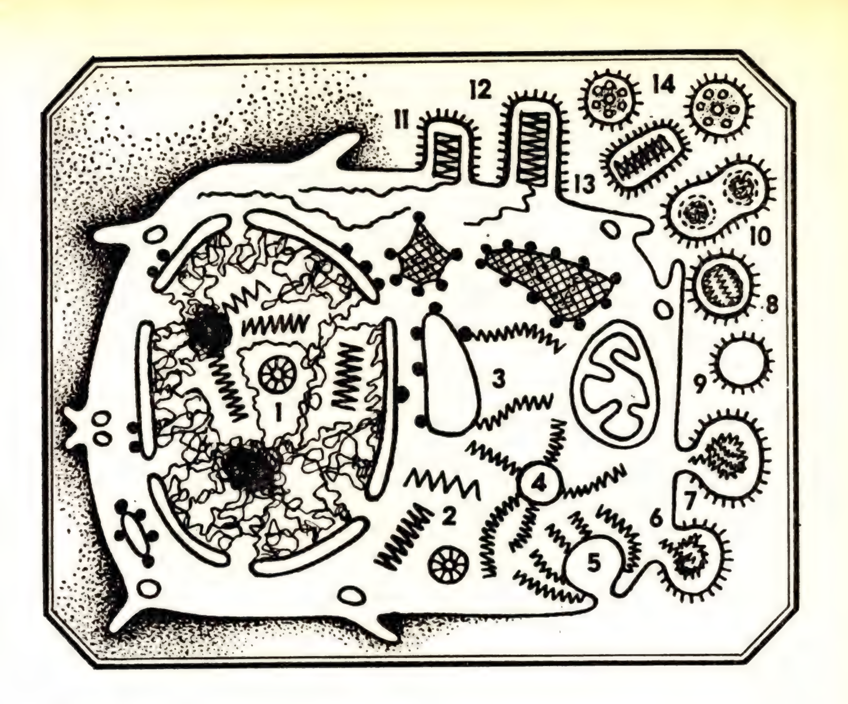
содержащие только одну нить ДНК (как и их «родители»). Структуры эти носят название репликативных форм. Весьма примечательно, что хоть на время, но возникают стандартные двуспиральные комплексы, в которых идет репликация. Природа во всем своем разнообразии опирается на оптимальные решения и конструкции. Двойная спираль является одним из таких оптимумов.

Все, что говорилось до сих пор, касалось ДНК-содержащих вирусов. Ну а как реплицируются геномы их РНК-содержащих собратьев? В этом случае — все так и все иначе. В клетке нет и не может быть ферментов, способных реплицировать РНК. Поэтому все ферменты, участвующие в этом процессе, — вирусспецифические. В основном это те же транскриптазы, только модифицированные...

Мы уже не раз говорили, как разнообразно подцарство рибовирусов: сколь различен геном у разных их представителей, как по-разному идет у них транскрипция и трансляция. Нет идентичности, конечно же, и в процессе умножения их генетического материала, то есть репликации. Но мы надеемся, что теперь-то читатель нам поверит: при всем разнообразии деталей — итог один — масса геномной РНК в инфицированной клетке увеличивается, число копий геномной РНК резко возрастает, а сама репликация проходит все в тех же излюбленных природой формах, в репликативных комплексах (только на этот раз РНК⟶РНК).

Итак, мы почти дошли до финала. В клетке, пораженной вирусами, наработаны *порознь* (в разных структурах клетки) вирусные нуклеиновые кислоты и вирусные белки. Вирусные нуклеиновые кислоты синтезируются в ассоциации с клеточными структурами, которые расположены вдали от рибосом, где происходит наработка вирусных белков. Им предстоит еще найти друг друга, узнать и объединиться, чтобы стать вирусом.

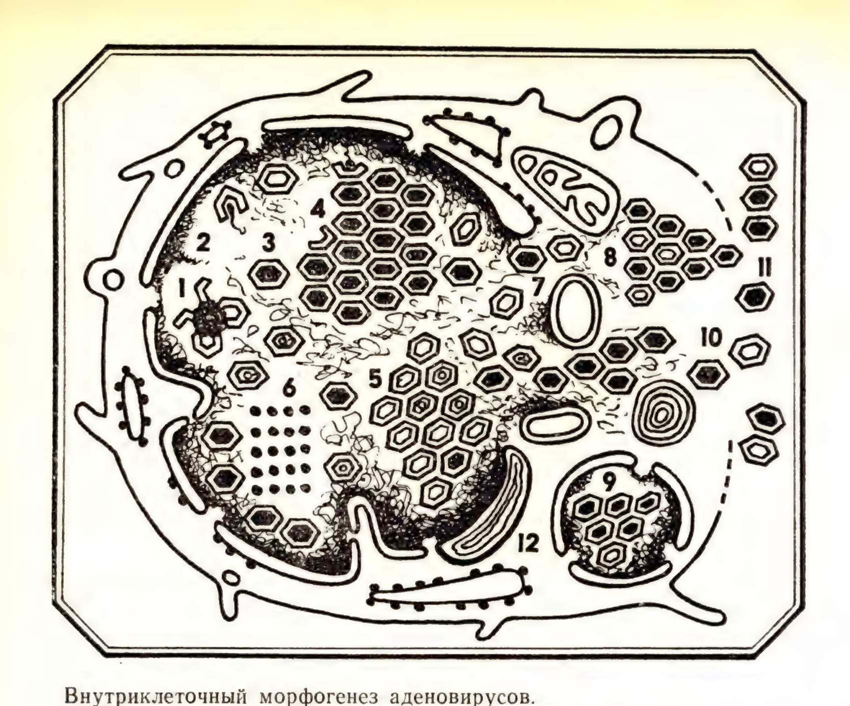
Ничего подобного природа не знает! Наивные представления средневековых схоластов о гомункулюсе, маленьком человечке, все внутриутробное развитие которого сводится к тому, что он растет и становится все больше и больше, можно если не понять, то по крайней мере оправдать: никто ведь не видит своими глазами эмбрион как таковой! Но кому может прийти в голову, что при размножении голова образуется где-то в одном месте, ноги в другом, а туловище — в третьем, а потом это все собирается в одно тело?



Морфогенез вируса гриппа.
1 — скопление нуклеокапсидов вируса в нуклеоплазме;
2 — скопление нуклеокапсидов вируса в гиалоплазме;
3, 4 — этапы формирования вирусного рибонуклеопротеида;
5—7 — предполагаемые этапы формирования овальных вирионов на поверхности клетки; 8 — внеклеточный вирион; 9 — внеклеточный неполный вирус; 10 — внеклеточный нуклеокапсидный вирион; 11, 12 — этапы формирования цилиндрических вирионов на поверхности клетки; 13, 14 — внеклеточные цилиндрические вирионы в различной ориентации.

Но вирусная самосборка происходит именно так: вирусные нуклеиновые кислоты и белки при достаточной концентрации обладают способностью узнавать друг друга в многообразии клеточных белков и нуклеиновых кислот и соединяться друг с другом. Это и есть самосборка! Конечно, бывают и сбои: где-то осталась голая нуклеиновая кислота, где-то белок не нафаршировался нуклеиновой начинкой, но это все брак, его, как правило, немного. Основная масса компонентов собирается правильно, и полчища зрелых вирионов покидают клетку либо путем взрыва, либо путем почкования.

Взрыв равносилен полной цитодеструкции, разруше-



Внутриклеточный морфогенез аденовирусов.
1, 2 — формирование нуклеокапсидов; 3 — вирион; 4 — кристаллоподобное внутриядерное скопление полных вирионов;
8 — кристаллоподобное цитоплазматическое скопление вирионов;
вирионов; 6 — пара-кристаллическое белковое скопление;
7 — выделение вирионов из ядра в протоплазму через расширенные поры ядерной оболочки;
8 — кристаллоподобное цитоплазматическое скопление вирионов;
9 — скопление вирионов в участке ядра, отпочковавшегося в результате фрагментации ядра клетки; 10 — выделение вирионов из клетки; 11 — внеклеточные вирионы; 12 — участок редуплицирующейся ядерной оболочки.

нию клетки, в результате чего вирусные частицы оказываются в окружающей среде. Так расправляются со своей alma mater (от латинского мать вскормившая, образно: родной дом) пикорнавирусы, аденовирусы и другие агенты, не имеющие липопротеидной оболочки поверхностного белкового капсида. Почкование характеризует выход из клеток вирусов, содержащих липопротеидную мембрану (например, орто- и парамиксовирусы), которая является дериватом клеточных мембран. Итак, обманув «правительство» клетки-государства, создав свое потомство с помощью ее механизмов, эти вирусы напоследок воруют куски клеточных оболочек. Несмотря на

такой разбой, клетки могут еще какое-то время продуцировать новые полчища своих губителей, но в конце концов все-таки разрушаются...

Драма окончена: вирус репродуцировался, клетка погибла! Занавес!

Пока ученые не разобрались в механизме процесса репродукции, им мнилось всякое, в том числе сверхъестественное. Судите сами. Сквозь оболочку клетки проникает вирион: вот он, виден в микроскоп, определяется другими методами. Сомнений в его присутствии нет. Но через короткий промежуток времени никаких доказательств его наличия в природе вообще нет, самые точные и совершенные методы обнаружить его в клетке не могут. Исчез. Растворился. Клетка его переварила... И вдруг описанная выше драма. Оказывается, погиб не вирус, а сама клетка. Вирион же, как сказочная птица феникс, возродился из пепла, а точнее из ничего. Да не один, а «со товарищи».

Долго не могли понять и другое, почему всегда все вирионы одного возраста. Почему среди вирусов (или у вирусов, если все же считать их существами) нет юношей, нет стариков, все одинаково зрелые. Лишь в последние десятилетия, изучив механизм репродукции, ученые нашли вполне материалистические ответы на «мистические» вопросы.

ГЛАВА ВОСЬМАЯ

ОБ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСАХ, ПРИРОДЕ РАКА И МНОГОМ ДРУГОМ

«Бросьте все и займитесь этим!»

Сотрудники Л. А. Зильбера знали привычку своего шефа повторять эту фразу, когда какая-либо идея властно и неотступно захватывала его. Он появлялся в лаборатории в отличном настроении, энергичный, решительный, целеустремленный. В такие часы он выглядел закоренелым оптимистом, который никогда не знал сомнений, поражений и неудач.

«Бросьте все и займитесь этим!»

В данном случае «это» было некогда сумасшедшей идеей: «рак вызывается вирусами». Старая идея Л. А. Зильбера, высказанная еще в середине 30-х годов.

В 1944 году он вновь публично вернулся к ней. В до-

кладе, сделанном на конференции Центрального онкологического института и осторожно озаглавленном «О природе злокачественных опухолей», Зильбер говорил об агенте, вызывающем злокачественные опухоли: «Какова же природа агента? Естественно было думать, что он является ультравирусом, подобным другим опухолевым вирусам типа вируса саркомы Рауса, папилломы кроликов Шоупа и других... Ряд данных и прежде всего фильтруемость действительно позволяли отнести этот агент к ультравирусам. Подобная концепция представляется мне весьма вероятной...»

Зильбер сказал все, что хотел, и хотя форма его доклада отличалась тщательно обдуманной академичностью, давние противники вирусной теории происхождения рака, стойкие оппоненты докладчика, расходились, раздраженно пожимая плечами: «Опять вирусы рака... Но кто их видел у человека?»

В самом деле, кто?

То, что вирусы могут вызывать опухоли у мышей, у крыс, у кур — доказано. Но при чем тут человек?

Загадка происхождения рака волновала ученых с тех пор, как медики научились распознавать это страшное заболевание. Что вызывает злокачественное перерождение клеток, стремительный лавинообразный их рост, когда, вторгаясь в здоровые ткани и органы, они душат, опутывают, убивают все живое?

В начале нашего века выяснилось, что рак может возникнуть под влиянием разных химических веществ, их стали называть канцерогенами. Ртуть и мышьяк, дым сигареты и анилиновые красители, каменноугольная смола и минеральные масла, типографская краска и асбест... Как писал Б. Глезмер в книге «Человек против рака» еще в 60-е годы: «Если верить некоторым авторитетам, мы живем почти исключительно в окружении канцерогенов. Подчас кажется, что правильнее всего было бы сказать: лишь горстке из нас каким-то чудом удается выжить в этом канцерогенном океане».

Итак, ливень, поток, потоп канцерогенов. А может быть, и генетический рок: есть люди, которым предопределено заболеть раком, это заложено в них наследственно, генетически?

Или причина всего в каком-то неизвестном «раковом микробе»?

Ничего удивительного в последнем вопросе нет. Он неизбежно вставал перед исследователями.

Ушел в историю XIX век с его блестящими открытиями в микробиологии. Человек нашел возбудителей многих страшных болезней — мы уже говорили об этом. В конце его Д. И. Ивановский открыл мир вирусов, а в самом начале XX века один из первых вирусологов Европы А. Боррель впервые в печати высказал гипотезу: а не фильтрующиеся ли вирусы вызывают злокачественные опухоли?

Вскоре В. Эллерман и О. Банг сообщают, что лейкозы у кур действительно могут иметь вирусное происхождение. И готовы экспериментально подтвердить это... Впрочем, тогда лейкозы не причисляли еще к злокачественным новообразованиям, так что вопрос вроде бы совершенно неясен. Неясен для всех, кроме... И. И. Мечникова. В 1910 году этот великий провидец науки печатает в газете «Русское слово» статью, в которой пишет буквально следующее: «Одна причина рака, безусловно, находится в самом организме, но другая попадает в него в виде экзогенного начала, скорее всего — вируса».

Проходит всего только один год, и ветеринарный врач П. Раус представляет доказательства вирусной природы плотной (иначе, солидной) опухоли кур, так называемой саркомы Рауса. Это открытие было сделано в 1911 году, а Нобелевская премия за него была присуждена Раусу через... полвека. Счастье, что он успел дожить до своего триумфа!

Между открытием и его признанием (и использованием) весьма часто лежат «дистанции огромного размера». Вспомним, что законы Г. Менделя были совершенно не оценены современниками и по существу переоткрыты заново через 50 лет, когда их творца уже не было в живых. Вирус полиомиелита открыл К. Ландштейнер в Вене в 1909 году, а эффективная вакцина против этого страшного заболевания появилась на свет только в 50-е годы. Вирус гриппа впервые выделен от человека К. Эндрюсом в 1933 году, эффективных гриппозных вакцин нет до сих пор, а уж Нобелевской премией за решение проблемы гриппа, как говорится, и не пахнет. Так что Раус — счастливый человек!

Впрочем, вернемся в начало века. Мелькнувшая в те годы в работах А. Борреля, И. И. Мечникова, В. Эллермана, О. Банга, П. Рауса мысль о вирусной природе рака, мысль, в значительной мере подсказанная охотой за вирусами, погасла на целую четверть века.

В самом деле, были открыты болезнетворные вирусы,

вызывающие оспу, корь, грипп, свинку, желтую лихорадку, но где он, вирус рака человека, и если он есть, почему его никто и никогда не смог настигнуть и увидеть?

...14 декабря 1935 года. I Всесоюзное совещание по изучению ультрамикробов и фильтрующихся вирусов.

На трибуне — Зильбер. Советская вирусология только рождается. И он один из самых страстных ее пионеров, создатель первой специализированной вирусологической лаборатории Наркомздрава РСФСР. Ученый начинает с общепризнанных аргументов:

«Существует мнение, что фильтрующиеся вирусы редко поражают человека. Это, однако, совершенно неверно. Если мы подсчитаем заболеваемость... то получим, что... с 1929 по 1934 год... гриппом, корью, полиомиелитом и оспой заболели 25 142 650 человек, в то время как основными бактерийными инфекциями — 4 072 446 человек».

Итак, убеждать в необходимости изучения вирусов, кажется, не приходится.

Но... И далее Зильбер заговорил о том, что не могло не вызвать глубокой и настороженной тишины зала:

«...Необходимо остановиться на успехах в области изучения этиологии некоторых злокачественных опухолей. Я прекрасно понимаю необходимость чрезвычайной сдержанности и глубокой осторожности в этом сложном и важном вопросе. Однако невозможно обойти молчанием работы самого последнего времени, в которых высказывается принципиально новый взгляд на эту сложную проблему... Позволительно думать, что фактор, вызывающий некоторые опухоли млекопитающих, является не самой клеткой этой опухоли, а экзогенным, автономным от нее агентом, который в иных случаях, однако, так тесно связан с ней, что не может быть отделен от нее фильтрованием... Пройти мимо этих фактов не представляется возможным...»

Настороженность зала сменилась недоумением, недоумение разрешилось непониманием. Хорошо еще, если вежливым, без усмешек и иронических восклицаний... Слишком многим, в отличие от Зильбера, эти факты показались не стоящими внимания, мимо них вполне можно было пройти... Да и какие факты? Опухоли мышей, крыс и кроликов, вызванные искусственно в эксперименте?

И все же исторические слова тоже были произнесены: «...фактор, вызывающий некоторые опухоли млеко-

питающих, является... агентом, автономным от клетки, который... однако, так тесно связан с ней, *что не может быть отделен от нее фильтрованием»*. Слово вирус еще отсутствует, но оно и только оно должно стоять здесь, рядом с другими: «не может быть отделен от нее (клетки) фильтрованием». Пока это больше намек, чем вывод, но какой вещий намек!

Моцарт говаривал о «мгновении, когда сразу слышишь всю еще не написанную симфонию». Никто не верит в нее, кроме самого автора, ибо только авторский слух готов воспринять звучащее будущее. Для этого необходим особый провидческий слух. Зильбер обладал таким слухом. И шумное неодобрение оппонентов не могло его притупить.

«Нелегко, — пишет ученик и последователь Зильбера член-корреспондент АН СССР профессор Г. И. Абелев, — постоянно быть в оппозиции к общепринятым мнениям. То, что для него было ясным и даже очевидным... отнюдь не представлялось таковым большинству исследователей... Факты, приводимые Львом Александровичем, как веские доводы в пользу своей точки зрения, далеко не всегда звучали для них однозначно... И дело здесь не в равнодушии или консерватизме. Дело в разном складе ума и в разных подходах к проблеме».

...1935 год... Может быть, слишком преждевременны идеи Зильбера? Но ведь все, что касается вирусов — возбудителей острых инфекций, — слушается со вниманием и острым интересом. И лишь соображения о фильтрующемся агенте опухолей, который «не может быть отделен от клетки фильтрованием», падают на каменистую почву... Значит, рано?

Сумасшедшая идея о вирусной природе рака или, по крайней мере, некоторых его видов подкрепляется и догадками других ученых. Н. Ф. Гамалея еще раньше высказывал идеи о том, что могут существовать вирусы, размножающиеся в клеточных ядрах. Есть ведь паразиты, которые размножаются в ядрах туфелек-инфузорий. При этом туфельки гибнут...

Аналогия еще не доказательство, размышлял Зильбер. Но опыты в поисках агента, не отделяющегося от клетки фильтрованием, увлекают его целиком, безгранично, самоотверженно.

«Бросьте все и займитесь этим!»

Опыты, сотни, тысячи опытов...

В докладе, сделанном в ноябре 1944 года на конфе-

ренции Центрального онкологического института, Зильбер уже смог уверенно заявить: «Фильтраты молодых, только что возникших опухолей... оказывались способными вызвать злокачественный рост. Гипотетический экстрацеллюлярный, внесенный в клетку извне возбудитель злокачественного роста стал реальным агентом, доступным для изучения».

С 1944 года действительно было брошено все, и Зильбер со своими сотрудниками и учениками занялся только вирусной теорией происхождения опухолей. За 22 года (в 1966 году сердце Зильбера перестало биться) были проделаны десятки тысяч опытов, написаны сотни статей, сделаны десятки докладов, изданы уникальные монографии. За день до смерти ученый дописал свою последнюю, одиннадцатую (!) книгу, называвшуюся «Вирусогенетическая теория возникновения опухолей».

Но... история еще не досказана и поныне — ни история научного подвига Л. А. Зильбера, ни история раскрытия тайны рака...

Барельеф Зильбера украшает ныне стену конференц-зала института вирусологии в Москве. Здесь же профили Дженнера, Мечникова, Пастера, Ивановского...

В развитии учения о вирусном происхождении злокачественных новообразований можно выделить ряд этапов, каждый из которых характеризуется своим собственным «коэффициентом» соотношения эмпирических и теоретических компонентов.

В I период (1903—1910 годы) явно преобладали теоретические, точнее умозрительные, элементы, поскольку вирусный онкогенез как таковой был неизвестен, и роль вирусов в происхождении злокачественных новообразований лишь предполагалась (Боррель, Мечников).

II период (1910—1944 годы) характеризуется преобладанием эмпирических моментов, так как именно в это время были открыты специфические опухолеродные вирусы кур, мышей и ряда других животных.

Своеобразие III периода (1944—1968 годы) связано с развитием и утверждением вирусогенетической концепции Зильбера о происхождении злокачественных новообразований. Краеугольным камнем явилось положение о том, что опухолеродные вирусы представляют собой не *инфекционные, а интеграционные агенты.* Правомерность этой концепции была доказана сначала для ДНК-содержащих онкогенных вирусов (Л. А. Зильбер, Р. Далбекко), а затем и для РНК-содержащих онкоген-

ных вирусов (Г. Темин). На терминах и понятиях инфекционный вирус и интеграционный вирус следует остановиться подробнее.

Инфекционный вирус-возбудитель инфекции — всегда вирулентен. Вирулентный вирус. Собственно говоря, это масло масляное. Вирус и вирулентный — слова одного корня. Вирус — яд, вирулентный — ядовитый. Вирулентный вирус — ядовитый яд. Тем не менее прилагательное вирулентный несет в себе важный и неоднозначный смысл применительно к существительному вирус.

Во-первых, этим термином определяют возбудителей острых вирусных инфекций, то есть заболеваний с коротким инкубационным периодом, бурным течением и относительно быстрым финалом: излечением, остаточными необратимыми явлениями или гибелью. Таковы грипп, полиомиелит, корь, паротит (свинка), вирусные энцефалиты, мозаичная болезнь табака и т. д. и т. п. Собственно, рождение вирусологии как дисциплины произошло благодаря только вирулентным вирусам. Миллионные убытки заставили владельцев табачных плантаций обратиться к Д. И. Ивановскому. Тысячи искалеченных детских тел «подгоняли» вирусологов во всех странах в их охоте на вирус полиомиелита... Сейчас такая же охота ведется на возбудителя СПИДа...

Здесь сделаем важное добавление: если инфекционный вирус ослабить или убить, получится вакцина, так что инфекционный вирус может быть и не вирулентным, точнее — авирулентным...

Вирулентный вирус, вторгаясь в клетку, подчиняет ее, заставляет работать на себя, штамповать все новые и новые копии, истощает клетку и, разграбив ее, создав полчища себе подобных, уничтожает клетку...

Так протекает острая вирусная инфекция, вызванная вирулентными вирусами.

Основной научной заслугой Зильбера является установление принципиально нового положения, согласно которому помимо вирулентных вирусов есть еще качественно отличные от них — умеренные (так называли их в самом начале, по аналогии с умеренными фагами) или интеграционные вирусы. Эти агенты вызывают образование принципиально другого комплекса вирус-клетка, в котором происходит объединение, интеграция геномов микроорганизма и клетки-хозяина.

Геном — не очень четкое понятие. Именно поэтому генетики его, как правило, не употребляют. Вирусологов

оно устраивает, хотя смысл этого термина вполне генетический. Два генома в одной системе это значит: два разных *хранителя* наследственной информации в клетке (ДНК клетки и ДНК или РНК вируса), два самостоятельных механизма *транскрипции* этой информации (то есть отдельные информационные РНК клетки и вируса), два самостоятельных механизма *репликации* (умножения) нуклеиновых кислот — клетки и вируса, два отдельных процесса трансляции белков в рибосомах, которые делают и клеточные и вирусные белки.

Два генома и две разные судьбы. Вирус продолжается в потомстве, клетка чаще всего убита и гибнет. Геном вируса одерживает верх над геномом клетки, именно поэтому на листьях табака появляются ржавые пятна, именно поэтому оспинами изрыты лица переболевших оспой людей, именно поэтому тяжкими параличами отмечен полиомиелит: гибнут нервные клетки спинного мозга. Так бывает при взаимодействии вирулентного вируса с чувствительной клеткой. А что же происходит при интеграции геномов и что это такое вообще?

В 1935 году для Зильбера это было лишь состояние вируса, который так тесно связан с клеткой, что *не может быть отделен от нее фильтрованием.* Позднее речь стала идти уже не о вирусе в целом, а только о его нуклеиновой кислоте. Ясно, что это могло случиться, когда роль нуклеиновых кислот в наследственности стала наполняться современным содержанием. Вирусологи сыграли в этом важнейшем для всей биологии событии выдающуюся роль.

Еще в 1952 году американские исследователи А. Херши и М. Чейз изучали взаимодействия вируса-бактериофага Т2 и кишечной палочки, помечая радиоактивной меткой либо белок, либо нуклеиновую кислоту вируса. Опыты неизменно убеждали, что в клетку кишечной палочки проникает в основном ДНК бактериофага, именно она ответственна за появление новых вирусных частиц. Не забывайте, идет только 1952 год! Уотсон и Крик еще бьются над разгадкой структуры ДНК. О роли вирусных нуклеиновых кислот в то время вообще толком ничего не знали...

И вдруг... для того, чтобы произошло заражение клетки и началась болезнь и бурное появление новых вирусов, вовсе не обязательно наличие цельного вируса, достаточно лишь его нуклеиновой кислоты. Через несколько лет этот вывод был блистательно подтвержден

А. Гирером и Г. Шраммом в ФРГ и Х. Френкель-Конратом в США. Из вирусов мозаичной болезни табака удалось выделить нуклеиновую кислоту, и она одна, только она, вызывала болезнь и разрушение клеток. Открытие в 1956—1957 годах инфекционности некоторых вирусных нуклеиновых кислот стало весьма важной вехой в истории вирусологии.

Вскоре установили, что инфекционные процессы, вызванные нуклеиновыми кислотами и цельными вирусами, существенно отличаются, хотя эти различия носили весьма своеобразный характер. При заражении нуклеиновыми кислотами скрытый период болезни сокращался на треть, хотя объяснить — почему, никто пока не может. Предположение, что ускоренная репродукция связана с отсутствием необходимости «раздеваться», не может считаться удовлетворительным, поскольку не надо «раздеваться» только микропопуляции вируса, вызывавшей инфицирование. Но эти несколько тысяч или сот тысяч вирионов погоды не делают, их слишком мало, заболевание вызывают их последующие генерации, которые представлены уже полноценным, вполне «одетым» вирусом.

Различаются и некоторые другие реакции на цельный вирус и на голую нуклеиновую кислоту. Так, например, антитела действуют только на вирус, а вот фермент рибонуклеаза, напротив, только на вирусную РНК. Но важно подчеркнуть еще раз: различия носили непринципиальный характер.

Итак, к началу шестидесятых годов стало ясно, что молекулы РНК вируса табачной мозаики, полиомиелита, энцефалита и некоторых других обладают самостоятельной инфекционной активностью. Оказалось, что границы живого могут быть отодвинуты даже не к вирусам, а к вирусным нуклеиновым кислотам.

Но если так, неизбежно встали новые вопросы: только ли вирусная нуклеиновая кислота — единственный носитель инфекционных свойств вируса, способный осуществлять заражение без участия белка, или белок все же в естественных условиях как-то участвует в этом? Одно дело — в пробирке, in vitro, другое — в жизни.

Бурные, ожесточенные дискуссии вирусологов напоминали порой ристалища философов. В октябре 1962 года на конференции в Институте вирусологии имени Д. И. Ивановского всерьез обсуждали, что может и чего не может сделать голая вирусная нуклеиновая кислота,

всегда или иногда играет свою удивительную роль и какова эта роль...

Две точки зрения столкнулись на конференции — Л. А. Зильбера и А. А. Смородинцева.

По мнению Зильбера, именно нуклеиновая кислота вирусов способствует возникновению стойких изменений наследственности клеток и разнообразных болезненных, патологических процессов. Он говорил: «Оказалось возможным, например, превратить нетоксикогенный (неядовитый) штамм дифтерийного микроба в токсигенный (ядовитый), инфицировав его фагом, выделенным из токсикогенного штамма. Нуклеиновая кислота фага, являющаяся его генетическим элементом, интегрируется (объединяется) с геномом бактерийной клетки, изменяя ее свойства и делая ее резистентной (стойкой. — *Д. Г., Вл. С.)* к повторному воздействию фага».

Но может ли внесение дополнительной генетической информации вызвать изменения в животных клетках? Некоторые факты заставляют думать, что круг интеграционных заболеваний более широк. Представление об опухолях как интеграционных заболеваниях создает новые аспекты изучения их патогенеза, профилактики и лечения. «Несмотря на гипотетичность некоторых суждений, — сказал Зильбер в заключение, — приведенные данные основаны на точных фактах... И это явится стимулом к широкому развертыванию исследований в новых направлениях».

А. А. Смородинцев возражал против стремления возводить вирусные нуклеиновые кислоты в ранг абсолютно самостоятельных инфекционных агентов, способных выходить из зараженных клеток и циркулировать в организме в качестве полноценных возбудителей. По его мнению, «участие нуклеиновых кислот в явлениях репродукции вирусов не дает оснований к переоценке их роли в естественном развитии острых инфекционных процессов, обусловленных участием зрелых вирусных частиц, способных полноценно проникнуть в чувствительные клетки и дифференцировать чувствительные и резистентные ткани».

Забегая вперед, скажем, что правы были оба, каждый по-своему. Через несколько лет они дали более точные формулировки, учитывающие мнения оппонентов. Зильбер подчеркнул, что острая вирусная инфекция не относится к «интеграционным болезням», а Смородинцев согласился с тем, что «роль вирусных нуклеиновых кис-

лот может быть учтена как существенный или даже главный фактор развития вирусных опухолей...»

Это сближение крайних точек зрения объяснялось накоплением огромного количества новых фактов об особенностях разных вирусов. Оказалось, что в одних случаях нуклеиновая кислота вируса действительно индуцирует острый процесс, разрушение клеток. Это нуклеиновая кислота инфекционных (вирулентных) вирусов, в других — она интегрируется с клеточным геномом. Таковы нуклеиновые кислоты «умеренных» фагов, это было известно. Но может ли такой процесс иметь место при взаимодействии вирусов и клеток высших животных и человека?

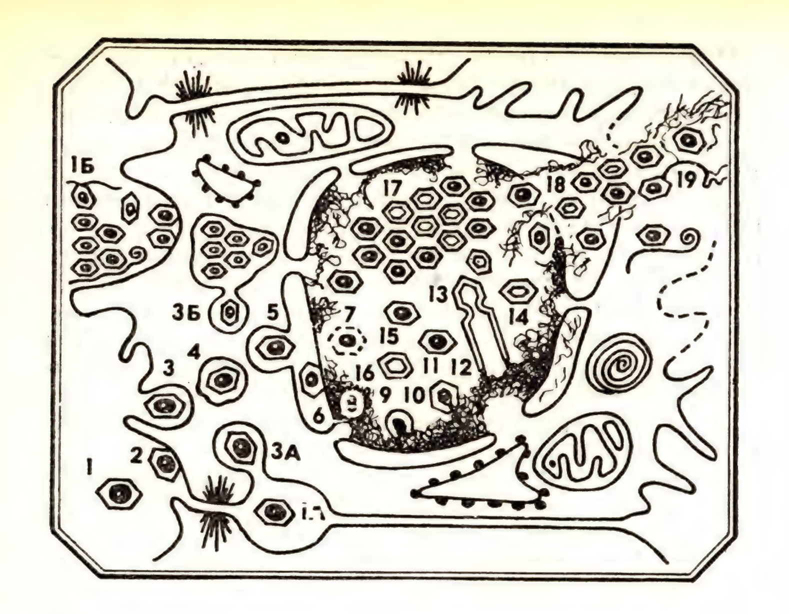
...1964 год. Москва. Ученые, собравшиеся со всех концов планеты, отмечали столетие со дня рождения Д. И. Ивановского. Доклад Л. А. Зильбера носил странное название: «Неинфекционные вирусы». К этой необычной группе вирусов он отнес все ДНК-содержащие онкогенные вирусы. Ученый сказал тогда буквально следующее: «...можно считать доказанным, что механизм их действия на клетку заключается в основном в интеграции их нуклеиновой кислоты с геномом клетки, благодаря чему в клетке возникают наследственные изменения, выводящие клетку из соподчинения системам, регулирующим клеточный рост».

«То, что вы имеете в виду, — горячо возражал профессор В. Л. Рыжков, — есть гибридизация на молекулярном уровне. Но гибрид между человеком и вирусом немыслим, это абракадабра, с точки зрения генетика!».

Прошло несколько лет, и интеграция геномов вируса и клетки получила четкое экспериментальное подтверждение. К счастью, это произошло еще при жизни Зильбера, в середине 60-х годов, и было доказано на модели паповавирусов.

Странное название «папова» образовано из первых слогов названий ДНК-содержащих онкогенных вирусов *па*пилломы, *по*лиомы, *ва*кулиолизирующего вируса (ПАПОВА).

Именно тогда было установлено, что ДНК паповавирусов действительно встраивается (интегрирует) в ДНК хромосом клеточных ядер. При этом она теряет способность самостоятельно удваиваться и давать жизнь новым вирусам. Отныне она реплицируется только *вместе* с хромосомой клетки-хозяина! Это и означает интеграцию двух геномов: онкогенного вируса и клетки-хозяина. Это



Онкогенный вирус полиомы.
1 — внеклеточный вирион; 1а — внеклеточный вирион, локализующийся в межклеточном канале; 1б — внеклеточный вирион, адсорбированный на мембранных компонентах разрушенной клетки; 2 — адсорбция вириона на свободной клеточной поверхности; 3 — фагоцитоз вириона; 3а — фагоцитоз вириона из межклеточного канала; 3б — фагоцитоз вириона из гигантской внутриплазматической фагосомы; 4 — внутрицитоплазматическая фагосома, содержащая вирион; 5, 6 — проникновение вирионов в перинуклеарное пространство; 8 — внутриядерный виропласт; 9, 10 — формирование нуклеокапсидов по периферии виропласта; 11 — полный вирион; 12 — трубчатая форма вируса; 13 — предполагаемая фрагментация трубчатых форм вируса на полые «сферические»; 14 — полные формы вируса; 15 — диффузное внутриядерное скопление вирионов; 16 — аномальная форма вируса; 17 — кристаллоподобное внутриядерное скопление полных и полых форм вируса; 18 — выход полного вирусного скопления в перинуклеарное пространство; 19 — выход вирусного скопления в цитоплазму и во внеклеточное пространство.

и заподозрил Зильбер за много лет до того, как это было фактически выявлено. Именно здесь и скрыта основа основ вирусогенетической концепции происхождения злокачественных опухолей.

Концепция, подкрепленная множеством фактов и опытов, стала теорией. Мы изложим самую ее суть, неизбежно кратко и упрощенно.

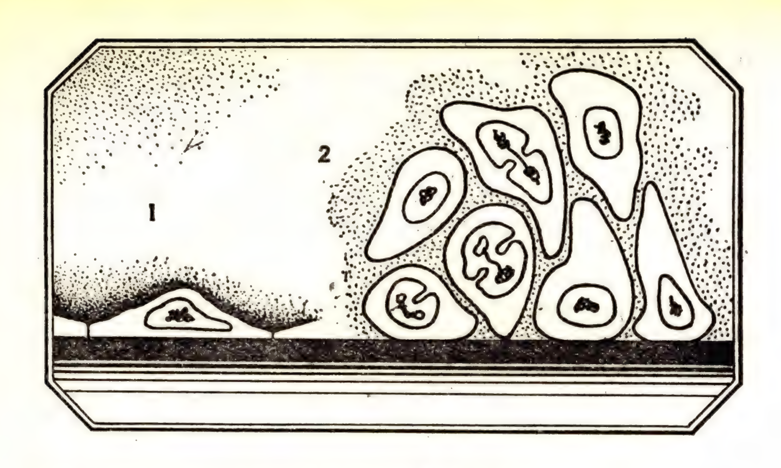
Итак, ДНК вируса объединилась с ДНК клетки, отныне они взаимно влияют друг на друга. Клеточная ДНК подавляет (репрессирует) ту часть вирусного генома, которая заведует синтезом структурных вирусных белков и оставляет без изменения ту часть, которая отвечает за синтез *ранних* белков. Поэтому производятся все новые и новые ранние белки, а структурные вирусные белки клетка вообще не продуцирует.

Роль ранних белков состоит в том, чтобы обеспечить непрерывное конвейерное производство сердцевины вируса — вирусной нуклеиновой кислоты. В драме «вирулентный вирус-клетка» ранние белки с успехом играют эту роль, обеспечивая быструю наработку многих молекул вирусной РНК (или ДНК) по «чертежу» одной проникшей молекулы.

В драме «умеренный (интеграционный) вирус-клетка» действие развертывается существенно иначе. Нуклеиновые кислоты вируса и клетки объединились, но ранние белки стараются сыграть свою обычную роль. Для удвоения (репликации) ДНК необходимо в общей сложности участие 10 разных ферментов. Но геном паповавирусов может вызвать синтез *всего 6 белков*. И чтобы ранние белки все же выполнили свою главную миссию, необходимо активизировать деятельность клеточных ферментов, принимающих участие в синтезе клеточной ДНК, поставив их на службу вирусам.

Но при объединении геномов вируса и клетки ферменты бездействуют, синтез структурных вирусных белков заторможен клеткой; происходит лишь синтез ранних белков, он идет беспрерывно, постоянно. При этом все время удваивается и ДНК клетки, в которой сидит ДНК вируса, что понуждает клетку к беспрерывному клеточному делению. Итак: ранние белки «подталкивают» клетку к преждевременному делению, каждое новое деление приводит к новому синтезу ранних белков, а те опять... Порочный круг замкнулся. Вирусная нуклеиновая кислота, как кнут, погоняет клеточное размножение, выходящее из-под регулирующих воздействий организма. Автономно и постоянно делящиеся клетки приобретают целый комплекс новых свойств, теряя при этом нормальный облик, становясь лично бессмертными и неся при этом гибель организму...

Повторяем, фактическое доказательство интеграции ДНК паповавирусов, прежде всего вакуолизирующего вируса (так называемого ОВ40-«О»-обезьяньего)



Схематическое изображение монослойных (1) и трансформированных (2) клеток.

были получены при жизни Зильбера в его лаборатории и в лаборатории выдающегося американского вирусолога Р. Далбекко. Но вопрос о том, является ли механизм интеграции обязательным и для РНК-содержащих онкогенных вирусов, оставался к 1966 году открытым.

Действительно, как можно представить себе интеграцию вирусной РНК в клеточную ДНК? Молекулярная биология таких механизмов не знает. А ведь РНК-содержащие онкогенные вирусы весьма многочисленны и значительны. Достаточно напомнить, что к их числу относится знаменитый вирус куриной саркомы, об открытии которого П. Раусом в 1911 году мы говорили в самом начале этой главы.

Вирус саркомы Рауса был тщательно изучен в лаборатории Зильбера. Было установлено, что вирус этот может преодолевать видовой барьер и вызывать опухоли у млекопитающих — крыс и морских свинок. За это открытие Л. А. Зильбер и Г. Я. Свет-Молдавский, И. Н. Крюкова и А. С. Скорикова были удостоены Государственной премии СССР. Но как РНК этого онкологического «чемпиона» может интегрировать в клеточную ДНК, оставалось неясным. В вирусогенетической концепции происхождения рака зияла крупная брешь...

Правда, еще в 1964 году совсем молодой тогда ученик Р. Далбекко, Г. Темин, высказал ряд соображений о том, что геном вируса саркомы Рауса сохраняется в пораженной им клетке в форме этакого «провируса»,

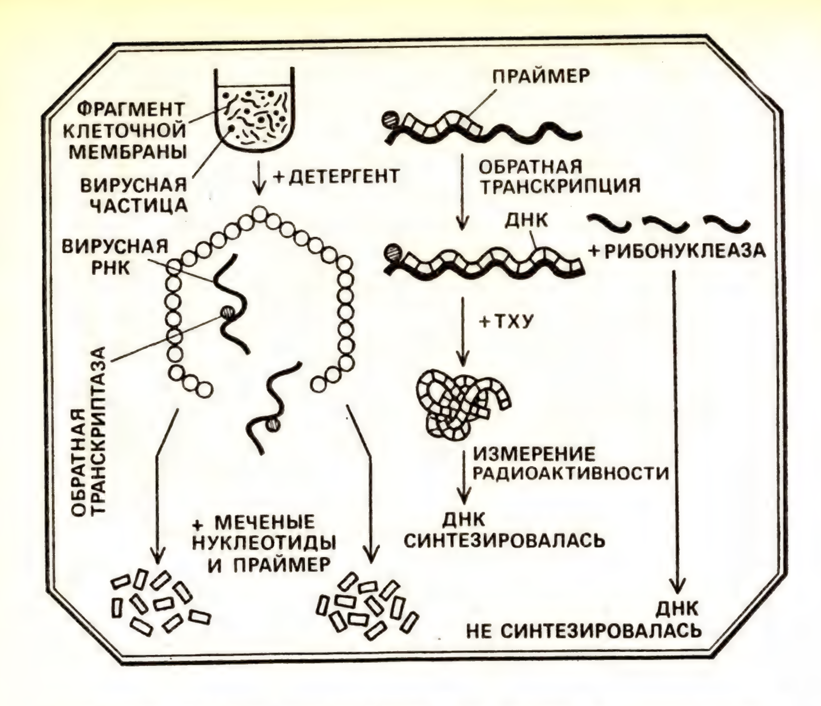
который представляет собой не РНК, а ...ДНК! Интересная гипотеза! Но... совершенно непонятно, как РНК вируса саркомы Рауса могла превратиться (!) в ДНК. Молекулярная биология таких превращений не знала, а Г. Темин был... очень молод и крайне самонадеян.

Надо отметить, что, к счастью, с этими чертами легко сочетались поразительная трудоспособность и редчайшая целеустремленность. По сути дела, он всю жизнь занимался одним вопросом, который ему предложил еще в студенческом кружке его учитель Р. Далбекко — механизмом репродукции вируса саркомы Рауса. Первые 8 лет работы, с 1956 по 1964, привели Темина к созданию гипотезы провируса, в которую, будем справедливы, почти никто не поверил, а следующие 6 лет ушли на доказательство этой гипотезы. В 1970 году Г. Темин, работавший в Висконсинском университете, и независимо от него в Массачусетском технологическом институте Д. Балтимор обнаружили у некоторых РНК-содержащих вирусов неведомый доселе фермент, способный синтезировать ДНК-копию на матрице вирусной РНК. Статья Г. Темина, опубликованная в январском (за 1972 год) журнале «Nature», так и называлась: «Синтез ДНК, направляемый РНК». Вновь открытый фермент получил название «обратная транскриптаза» (ревертаза), а все вирусы, его содержащие, стали именоваться весьма своеобразно и даже несколько игриво — «ретровирусы». За это открытие Г. Темин и Д. Балтимор были удостоены Нобелевской премии, это было признано величайшим событием в биологии, а в вирусогенетической концепции закрылась гигантская брешь.

Мы недаром назвали эту главу столь пространно: об онкогенных вирусах, природе рака и... многом другом.

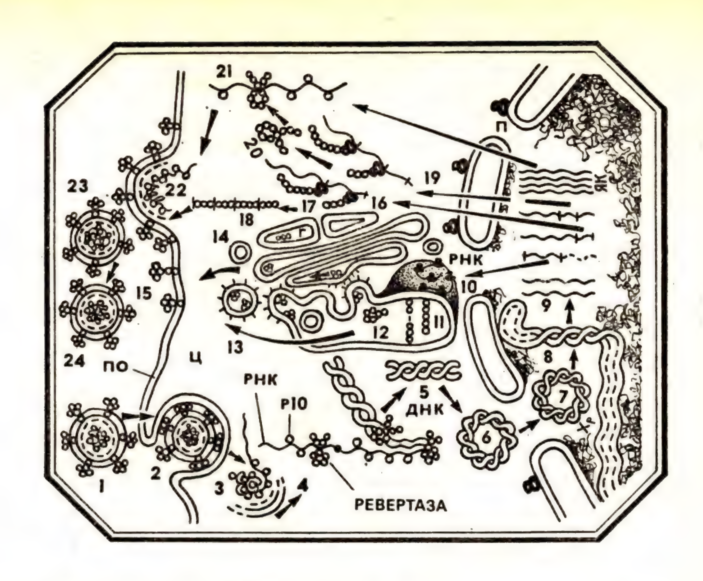
Это действительно так: начав рассказ с гипотезы Борреля о возможной роли вирусов в происхождении рака, мы буквально не можем остановиться, поток событий несет нас и помимо нашей воли заставляет касаться все новых и новых биологических проблем....

Итак, изучение первого, по-своему классического объекта онковирусологии — вируса куриной саркомы, начатое Раусом в 1911 году, привело Темина и Балтимора к открытию обратной транскрипции и нового фермента — ревертазы. Значение этого открытия оказалось столь велико, что мы вынуждены сейчас коснуться



проблем, далеко выходящих за рамки и онкологии и вирусологии.

Со времени выдающегося открытия Уотсона и Крика, то есть с середины 50-х годов нашего века, бесспорной считалась основная догма биологии, согласно которой гены, заключенные в двойной спирали ДНК управляют активностью любой клетки посредством двух процессов: *транскрипции,* в ходе которой на ДНК, как на матрице, синтезируются молекулы РНК, и последующей *трансляции,* в ходе которой на РНК, как на матрице, синтезируются молекулы белков. Путь ДНК⟶РНК⟶белок казался единственным, незыблемым и универсальным! РНК-содержащие вирусы казались несущественным, хотя и очевидным исключением, о котором не очень-то и задумывались... Никто, однако, не сомневался в том, что наследственная информация у этих вирусов хранится не в ДНК, а в РНК, ну а остальное происходит «почти так же», как у ДНК-содержащих вирусов. Достаточно сравнить репродукцию вируса полиомиелита и гриппа, например, чтобы в этом убедиться.



Развитие онкогенного РНК-геномного вируса.
1 — внеклеточный онковирус; 2 — проникновение вируса в клетку; 3 — внутриклеточное «раздевание» онковируса; 4 — транскриптивный комплекс; 5 — двуспиральная вирусная ДНК; 6, 7 — транспорт кольцевой ДНК онковируса в ядро клетки;
8 — интеграция ДНК-транскрипта онковируса в хромосому клетки; 9 — вирусная РНК; 10, 11 — синтез вирусных гликопротеидов на мембранах эндоплазматического ретикулума; 12, 13 — предполагаемый транспорт вирусных гликопротеидов к поверхности клетки в опушенных везикулах; 14 — предполагаемый транспорт вирусных гликопротеидов через аппарат Гольджи; 15 — локализация гликопротеидов на поверхности клетки; 16—18 — синтез белков сердцевины онковируса на свободных полирибосомах; 19—20 — синтез обратной транскриптазы онковируса на свободных полирибосомах; 21 — транспорт вирусного РНК к поверхности клетки; 22 — формирование онковируса в процессе почкования на поверхности клетки; 23 — внеклеточный онковирус типа А(С); 24 — внеклеточный онковирус типа С; Ц — цитоплазма, П — поры ядерной оболочки, ЯК — ядро клетки, ПО — плазматическая оболочка, Хр — хромосома клетки.

В течение первого десятилетия после открытия Теминым и Балтимором обратной транскрипции, то есть до начала 80-х годов, казалось, что этот необычный феномен, укладывающийся в совсем иную формулу: РНК⟶ДНК⟶белок, касается только одного из семейств РНК-содержащих вирусов — ретровирусов, где он и был обнаружен, и более никого. Хотя слов нет:

семейство это весьма обширно, а представители его заслуживают самого пристального внимания.

В семейство ретровирусов входит три так называемые подсемейства:

1) опухолевые вирусы,

2) вирусы — возбудители некоторых медленных инфекций,

3) так называемые «пенящие» вирусы.

К первому из этих подсемейств относятся возбудители лейкозов и некоторых плотных опухолей млекопитающих, птиц и рептилий, единственный бесспорный (пока!) возбудитель опухолевого процесса у человека (вирус так называемого Т-клеточного лейкоза людей) и агент, вызывающий... СПИД, — ни больше ни меньше! Заметим, однако, что вирус СПИДа обратную транскриптазу содержит, но опухолеродным не является: в отличие от своего близкого собрата — вируса Т-клеточного лейкоза человека — он *не трансформирует* человеческие лимфоциты, а убивает их.

Ко второму подсемейству относятся возбудители некоторых так называемых *медленных* инфекций. Мы уже упоминали об их существовании. Само понятие такого рода ввел в науку исландский исследователь В. Сигурдссон в 1954 году, высказав предположение о причине медленной инфекции — скрепи (почесухе овец).

К подсемейству пенящих относятся вирусы, не обладающие онкогенностью, но поражающие многих млекопитающих, включая человека и вызывающие так называемые синцитиеобразующие эффекты, то есть слияние клеток.

Уже из этого краткого перечня вытекает, что обратная транскрипция вовсе не равнозначна злокачественной трансформации. Для всех перечисленных агентов характерно образование ДНК-копии вирусной ДНК и встраивание этой копии в ДНК клетки-хозяина. Именно это необходимо для образования новых вирусных частиц, *таков механизм репродукции этих вирусов,* но последствия для клетки могут быть самыми различными: полная гибель (как при СПИДе), слияние разных клеток в многоядерный синцитий (при репродукции пенящих вирусов), и наконец — злокачественная трансформация (как при лейкозах и образовании некоторых плотных опухолей у млекопитающих, птиц, рептилий и Т-клеточном лейкозе человека).

Итак, открытая на модели онкогенных РНК-содер-

жащих вирусов обратная транскриптаза оказалась инструментом репродукции целого ряда неонкогенных ретровирусов. И все же это была пока только вирусология, причем вирусология одного только семейства РНК-содержащих вирусов. Однако в последние годы стали появляться данные о том, что обратная транскрипция наблюдается не только при репликации вирусов, но и в незараженных клетках дрожжей, насекомых и млекопитающих.

Как это происходит и что это означает? Речь идет о целом направлении исследований в современной молекулярной генетике, и здесь очень трудно выделить самое существенное, тем более что исследования продолжаются. Но мы попробуем.

Прежде всего необходимо подчеркнуть, что в последние годы были открыты совершенно неизвестные ранее генетические элементы, присутствующие в хромосомах большинства, а по-видимому, вообще всех организмов (во всяком случае, они уже обнаружены у бактерий, дрожжей, растений, насекомых и позвоночных) — так называемые *транспозоны*. Эти элементы *способны изменять свое местоположение в геноме клетки.*

По современным представлениям, в связи с открытием транспозонов, геном представляется качественно иным, чем это было не только в эпохи Г. Менделя и Т. Моргана, но и во время открытия двойной спирали ДНК Д. Уотсоном и Ф. Криком. Геном — это не застывший кусочек некоего неизвестного вещества или даже вполне конкретной ДНК, а динамическая структура, чем-то напоминающая атом, имеющий, как известно, не только стабильное ядро, но и целый рой перемещающихся элементов (в частности, электронов) по орбитам вокруг. Именно поэтому академик Г. П. Георгиев справедливо отметил, что «ген постоянен в своем непостоянстве»!

Нет сомнений в том, что и сами транспозоны, и характер их перемещения отражают какие-то новые, неизвестные ранее стороны генетической регуляции, имеющие самое непосредственное отношение к непознанным еще законам изменчивости и эволюции живой материи. Открыта, по существу, новая глава в учении о наследственности и изменчивости, причем мы еще читаем только предисловие к ней...

Для того чтобы перемещаться, транспозоны должны иметь определенную структуру в своих концевых уча-

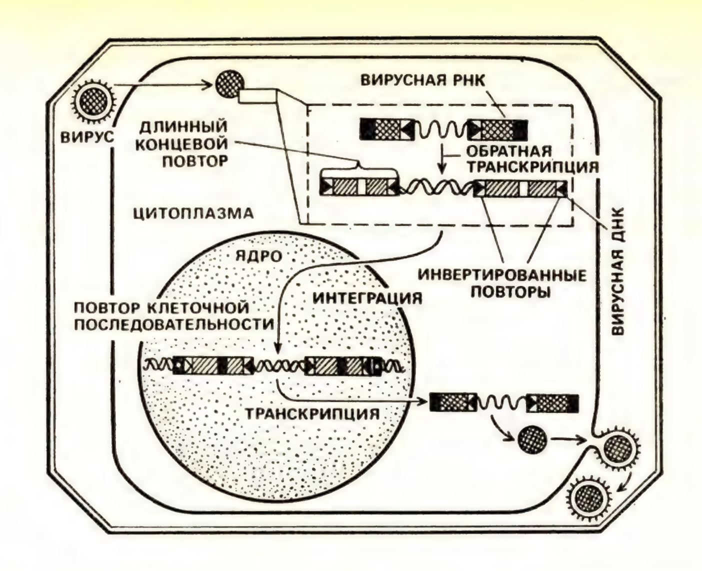
стках. Только таким путем они могут встраиваться в определенные участки хромосомы. Каково же было удивление ученых, когда выяснилось, что структура этих концевых участков практически любых изученных транспозонов оказалась аналогичной таковой в... ретровирусной ДНК. Сейчас это уже непреложная истина, известная в деталях, которые мы попытаемся популярно изложить.

Синтез ДНК-копии ретровирусной ДНК происходит в две фазы. На первой — обратная транскриптаза синтезирует так называемую «минус»-нить ДНК непосредственно на матрице вирионной РНК. Затравкой синтеза является при этом клеточная транспортная РНК. На втором этапе синтезируется «плюс»-нить ДНК, комплементарная первой «минус»-нити. Для этого в качестве затравки нужны короткие фрагменты вирусной РНК, отрезаемые ферментом от более длинных ее кусков.

Эксперименты, проведенные Д. Бишопом и Х. Вармусом в Калифорнийском университете, а также Д. Тейлором в Институте онкологических исследований в Филадельфии, показали, что у концов ретровирусной ДНК-копии, находящейся в линейной двунитевой форме, имеются одинаковые последовательности длиной в несколько сотен пар нуклеотидов. Эти участки назвали длинными концевыми повторами — LTR (от английского long terminal region). Они оказались на обоих концах ретровирусной ДНК (а мы помним, что это и есть провирус Темина!) абсолютно идентичными с точностью до одного нуклеотида. Кроме того, у границ каждого LTR последовательности оказались также идентичными, если... если читать в противоположных направлениях. Они были названы *инвертированными повторами*. И наконец, было установлено, что в интегрированной вирусной ДНК по краям длинных концевых повторов располагаются одинаковые *короткие* последовательности, принадлежащие геному хозяина. Это означает, что при встраивании вирусной ДНК в хромосому клетки хозяина в месте интеграции происходит дупликация.

Вот каковы реальные механизмы встройки генома РНК-содержащего онкогенного вируса в геном клетки-хозяина, процесса, предсказанного Л. А. Зильбером применительно к вирусному канцерогенезу много десятилетий назад.

Но, как мы видим, дело не только в вирусном кан-



церогенезе. Дело в том, что транспозоны самых разных живых существ — от бактерий до человека — также содержат LTR, инвертированные повторы и короткие дупликации последовательностей в месте интеграции. Это сходство оказалось настолько существенным, что возникла мысль о том, что обратная транскрипция может быть частью механизма перемещения некоторых транспозонов, никакого отношения, казалось бы, к ретровирусам не имеющих. В частности, особого внимания удостоился транспозон, получивший название copia и представляющий собой неинтегрированную форму ДНК в культуре клеток плодовой мушки дрозофилы, сослужившей генетике не меньшую службу, чем вирус саркомы Рауса онкологии, а вирус мозаики табака — вирусологии.

Сначала (1981 год) Э. Флавелл и Д. Иш-Горовец в Лондоне разработали метод обнаружения неинтегрированных форм ДНК copia и установили, что эта ДНК очень похожа на неинтегрированную ретровирусную ДНК в зараженных клетках. Это было очень интересно, но еще не говорило о реальном происхождении такого рода элементов. Важные сведения были получены И. Р. Архиповой в Москве, в Институте молекулярной биологии АН СССР. Она и ее коллеги с исчерпывающей полнотой показали, что и возникновение этих элементов и их перемещение в геноме осуществляется в

культуре клеток дрозофилы с помощью обратной транскрипции.

Другое доказательство участия обратной транскрипции в происхождении и перемещении транспозона было получено при изучении дрожжей в лаборатории Д. Динка в Массачусетском технологическом институте. Был изучен перемещающийся генетический элемент с условным названием T_y В серии изящных экспериментов с несомненностью было установлено, что перемещающаяся ДНК T_y является копией с... РНК, подвергшейся специальной обработке, а потому как бы меченой.

Итак, ДНК генетического фактора дрожжей, никакого отношения не имеющего к ретровирусам, является копией не ДНК, а некой РНК. Ясно, что это могло быть результатом только обратной транскрипции. Неудивительно, что перемещающиеся генетические элементы стали называть ретротранспозонами.

Итак, открыт новый неведомый ранее способ синтеза генов живых существ самого различного уровня организации: от ретровирусов до млекопитающих. Таким способом является обратная транскрипция ДНК на матрице РНК. Важно подчеркнуть, что синтез ДНК-копий ретровирусной РНК является не более чем частным случаем такого рода процесса, хотя он и был открыт первым.

Это неудивительно, но знаменательно: началась же вся вирусология с открытия вируса мозаичной болезни табака — не единственного, да и не главного представителя царства Вира (особенно в наш век тотальной борьбы с курением!). Похоже, что и обратная транскрипция ретровирусной РНК также не самая главная заслуга этого ферментативного механизма.

Есть мнение (его автор — американский молекулярный биолог Дж. Дарнелл-младший), что первым значимым веществом наследственности была именно РНК, а отнюдь не ДНК. Этому взгляду способствует большая универсальность РНК: она способна хранить информацию и воспроизводиться, в сущности, так же, как ДНК, но в отличие от нее может непосредственно направлять синтез белка и даже вести себя как фермент, о чем мы уже говорили в первом разделе книги.

Все это очень интересно и весьма вероятно. Но даже если все это так, то бесспорно, что на каком-то этапе развития жизни РНК передала свою роль ДНК.

Именно поэтому обратная транскрипция является древним механизмом переноса информации с РНК на ДНК. Так, процесс, который вначале рассматривали как экзотическую способность, присущую лишь небольшой группе вирусов, теперь помогает проследить путь эволюции, приведшей к жизни на основе ДНК.

Из всех этих данных вытекают важные следствия по всем обсуждаемым нами вопросам.

Во-первых, становится совершенно очевидным, что нельзя говорить о каком-то общем происхождении всех вирусов. Видимо, из-за этого уязвимы все рассмотренные выше концепции. Кажется бесспорным, что РНК-содержащие вирусы — более древние, а ДНК-содержащие — более молодые. Ведь вирусная РНК в значительной степени сохранила все признаки древней РНК, которые у нее были, когда жизнь на основе ДНК еще не существовала: РНК — и хранитель генетического кода этой группы агентов, и непосредственный организатор синтеза вирусных белков в рибосомах инфицированных клеток, а в целом ряде случаев (применительно к малым рибовирусам) и монопольный организатор всего инфекционного процесса (вспомним инфекционность РНК вирусов полиомиелита, арбовирусов и т. д.).

Можно предположить, что эти рибовирусы являются истинными потомками тех древних доклеточных форм жизни, когда ДНК еще не стала практически монопольным хранителем генетической информации почти всего живого. В рамках этой гипотезы вполне вероятным кажется представление об определенном эволюционном усложнении древних рибовирусов от пикорнавирусов через арбовирусы к парамиксовирусам и ортомиксовирусам. В этом ряду можно отметить увеличение массы рибонуклеиновой кислоты, соответственно количества вирусиндуцируемых белков, появление отдельных ферментов в структуре вириона и, наконец, сегментацию самого генома, что увеличивает возможности генетического маневрирования. Самый сложный в этом ряду — вирус гриппа с 8 фрагментами РНК и целым набором ферментов, с выраженной способностью изменять свою антигенную структуру и биологические свойства, возможно, и один из самых «молодых»...

Другая группа агентов — ДНК-содержащие вирусы очень похожи на «взбесившиеся» гены. По крайней мере Д. Б. Голубев склонен считать их таковыми.

Еще в 1970 году были опубликованы работы амери-

канца Субак-Шарпа, который сравнил состав молекул нуклеиновых кислот трех разных групп ДНК-содержащих вирусов и соответствующих тканей позвоночных, в которых эти вирусы паразитируют. Он установил, что четыре мелких вируса из группы папова (СВ-40, полиомы, папилломы Шопа и папилломы человека) имеют нуклеотидное строение и состав, во многом сходные с составом тканей человека и животных. Эта схожесть создает почву для объединения ДНК вируса и клеток и лежит в основе онкогенности этих вирусов. Особенно отчетливо выявилось это тем же Субак-Шарпом при изучении аденовирусов, среди которых есть, как известно, и высокоонкогенные и практически неонкогенные представители. Так вот, у высокоонкогенных аденовирусов гомология вирусной и клеточной ДНК выражена в высокой степени, а у неонкогенных — вообще не выражена.

Все ли ДНК-содержащие вирусы — взбесившиеся фрагменты клеточных ДНК или только малые (если это вообще так), мы не знаем. Возможно, раз возникнув, такого рода агенты потом самостоятельно прогрессивно эволюционировали от паповавирусов к вирусам группы оспы — сложным, большим, богато оснащенным ферментами (почти бактериям).

Ни один из нас не готов настаивать на том, что высказанные предположения бесспорны. Но каково бы ни было реальное происхождение всех этих агентов (как мы заметили, за исключением ретровирусов), они, по мнению Д. Б. Голубева, живые существа, имеющие свою эволюционную историю и «борющиеся» за выживание своего вида по всем законам дарвиновской биологии.

А что же ретровирусы? Чтобы сказать что-то об их происхождении, нужно сделать новый экскурс в область онковирусологии, в ее современное состояние.

ГЛАВА ДЕВЯТАЯ

«КОРОЛЬ УМЕР, ДА ЗДРАВСТВУЕТ КОРОЛЬ!»

«Гипотеза Л. А. Зильбера, казавшаяся современникам фантастической, неправдоподобной, неизменно встречавшая острую критику, стала теорией канцерогенеза, основанной на неопровержимых экспериментальных доказательствах», — писал в 1970 году сын и научный последователь Л. А. Зильбера — Л. Л. Кисе-

лев. А в 1984 году В. М. Жданов опубликовал статью «Развитие и закат вирусогенетической теории рака». Статья заканчивалась словами: «Следует отметить большую плодотворность вирусогенетической теории рака, значение которой в патологии можно сравнить со значением Птолемеевской системы в астрономии. На смену последней пришла система Коперника. *На смену вирусогенетической теории рака приходит транспозонная теория.* Король умер. Да здравствует король!»

Как совместить эти две цитаты и можно ли вообще это сделать? Что же произошло за эти 14 лет и почему оценки вирусогенетической теории рака так изменились? Может быть, дело в личной недооценке Ждановым теории Зильбера и ее творца? Нет, это не так. В статье Жданова есть такие слова: «Потребовался совершенно новый подход к монистическому пониманию механизмов вирусного канцерогенеза, а эту задачу выполнил Л. А. Зильбер — основатель вирусогенетической теории рака и других неопластических процессов. Сама по себе мысль о возможной вирусной этиологии рака была не нова, так как она высказывалась и до открытия вирусов птичьего миелобластоза и саркомы Рауса, так и особенно после этих открытий. Заслуга Л. А. Зильбера, выступившего впервые с изложением своей концепции в 1944—1945 годах, состояла в том, что он предугадал *своеобразный механизм вирусного канцерогенеза, отличный от механизма вирусной инфекции,* смело распространив механизм лизогении у бактерий для объяснения вирусного канцерогенеза.

Основной идеей вирусогенетической теории рака являлось положение, согласно которому при неопластическом процессе происходит интеграция вирусного генома с клеточным, *и поэтому рак относится не к инфекционным, а к интеграционным процессам.* Физическим или химическим канцерогенам в этой теории была отведена роль индукторов или провокаторов активности онкогенных вирусов. Таким образом, была создана унитарная теория канцерогенеза. Л. А. Зильбер предполагал, что *опухолеродный вирус являлся своего рода спусковым крючком,* включавшим цепь событий, конечным итогом которых являлось превращение нормальной клетки в опухолевую...» О какой же недооценке может идти речь? Нет, тут дело в другом.

Как это ни парадоксально, но причиной столь «су-

рового» обращения Жданова с вирусогенетической концепцией рака в 1984 году явились... колоссальные успехи в ее развитии. Следуя по пути, указанному Л. А. Зильбером, ученые за последние десятилетия открыли так много новых фактов, что под их грузом сама вирусогенетическая концепция рака вдруг кому-то показалась Птолемеевской системой, то есть системой взглядов, хотя и полезной в частностях, но абсолютно неверной в основном, в самом главном. Мы сказали: *«Кому-то* показалась», но ведь среди них не «кто-то» безымянный, а сам Жданов — универсальнейший специалист в области и общей, и молекулярной, и онковирусологии! Что же привело к такой парадоксальной ситуации, какие именно факты столь существенно отразились на оценке всех концепций в целом?

Кратко говоря, за последние два десятилетия в вирусогенетическую концепцию рака «вошли», а точнее — из нее «вышли» две крупные группы новых фактов: обратная транскрипция и учение об онкогенах. Об обратной транскрипции мы говорили много в предыдущей главе, вспомним о ней и дальше. А сейчас надо хотя бы кратко рассказать об онкогенах.

Исследования 70-х годов, когда научились идентифицировать отдельные вирусные гены, показали, что в структуре онкогенных вирусов содержатся особые гены, ответственные за клеточную трансформацию и образование опухолей в организме. Впервые такое открытие было сделано опять-таки на вирусе саркомы Рауса. В 1970 году в геноме этого вируса нашли специальный ген, который назвали саркген —SRC-ген, или онкоген, отличающийся от трех других генов, кодирующих соответственно внутренние белки (gag-ген), поверхностные белки (env-ген) и ревертазу (pol-ген). Затем аналогичные гены обнаружили в составе других ретровирусов, а также мелких (ОВ40) и крупных (герпес) ДНК-содержащих вирусов.

Способность вирусов к злокачественной трансформации клеток впервые стала реально ассоциироваться с активностью специальных генов, продуцирующих конкретные онкобелки, химические свойства которых хорошо изучены.

Позднее установили клеточное происхождение вирусных онкогенов. Впервые наиболее четко это положение обосновал советский ученый А. Д. Альтштейн еще

в 1973 году, показав, в частности, что у ретровирусов онкогены не нужны для репликации, а у ДНК-содержащих опухолеродных вирусов они в ходе эволюции стали необходимыми для репликации и поэтому, перестав быть клеточными генами, превратились в гены вирусные.

Особый интерес представляют онкогены ретровирусов, так как все они имеют гомологичные участки в геноме нормальных и опухолевых клеток, так называемые протоонкогены. Непостижимо, но факт: генетические структуры, открытые в составе весьма специфических агентов — ретровирусов птиц и некоторых млекопитающих, «подаренных» медицине и биологии энтузиастами-сторонниками и последователями вирусной теории рака — оказались необходимыми и обязательными элементами нормального генотипа не только животных, но и человека. Более того, выяснилось, что эти элементы принимают активное участие в процессе злокачественной трансформации клеток, независимо от того, под действием какого фактора она произошла: физического, химического или биологического, включая вирусы. Как тут не вспомнить слова выдающегося французского ученого лауреата Нобелевской премии Ж. Моно: «Что верно для кишечной палочки, то верно и для слонов!»

Итак, онковирусология дала в руки медиков и биологов исключительную возможность — с помощью открытых ею ретровирусов «метить» гены рака в нормальных и опухолевых тканях. И не просто метить, но и устанавливать степень активности. Специальные методы позволяют определить степень активности каждого онкогена (уровень его экспрессии, способности с большей или меньшей интенсивностью синтезировать на себе как на матрице информационную РНК, транслирующуюся затем в специфические онкобелки) и связать ее с той или иной формой и стадией злокачественного новообразования. И все это за полтора десятилетия!

Хорошо охарактеризовали сегодняшнее состояние рассматриваемой проблемы ленинградские онкологи И. Ф. Сейц и П. Г. Князев, заключая свою книгу «Молекулярная онкология»:

«Все величие прогресса в познании опухолей в наше время можно продемонстрировать сопоставлением нынешнего уровня знаний об опухолях со следующими высказываниями выдающихся представителей науки.

Р. Вирхов: «Никто, даже под пыткой, не мог бы сказать, что же такое на самом деле раковая клетка».

Дж. Гриншнейн: «По каким-то непонятным причинам исследования в области рака стали кладбищем для многих научных репутаций»...

Примерно 80 и 40 лет, соответственно, отделяют нас от этих безрадостных мыслей исследователей, знавших о раке много больше своих современников. Но какие изменения произошли за это время!»

Добавим: почти все это дали онкологии вирусологи, страстно желавшие выделить и изучить вирусы рака. Фактически же, выделив несколько вирусов, в основном достаточно экзотических, вирусологи научились (повторим!) метить и исследовать *гены* рака, но при этом... потеряли вирус. Да, да! Мы не оговорились: онковирусология, достигшая столь впечатляющих успехов, по словам тех же процитированных выше авторов «потерпела в принципе серьезную неудачу в достижении основной своей цели — поиске и доказательстве существования реальных вирусов, вызывающих рак у человека. Сегодня реально можно говорить, по-видимому, лишь об одном злокачественном заболевании человека, ассоциированном с онкогенным ретровирусом, а именно — Т-клеточной лейкемии. Других надежных свидетельств связи опухолевых заболеваний человека с вирусами в настоящее время нет».

Главным успехом онковирусологии наших дней следует считать открытие онкогенов — дискретных материальных генетических элементов в структуре ДНК клеток, ответственных за индукцию злокачественных опухолей у человека и животных. Это направление исследований, по-видимому, наиболее перспективно в современной теоретической онкологии. Онкогены обнаружены в геномной ДНК не только животных, но и человека, а вероятность их участия в индукции опухолей продемонстрирована молекулярно-биологическими экспериментами. Изучение вирусного канцерогенеза внесло ценный вклад в теоретическую онкологию и в расшифровку молекулярных механизмов канцерогенеза, причем концепция онкогенов, рожденная в недрах онковирусологии по мнению Сейца и Князева, возможно, станет фундаментом универсальной теории онкогенеза. Универсальной, но не вирусной — добавим мы.

Вот уж поистине — горе от ума! После стольких лет исканий, борьбы, открытий прийти к отрицанию изна-

чальной идеи, что все виды рака вызываются вирусами (помните о «спусковом крючке» Зильбера!). Именно эти соображения, по-видимому, и заставили В. М. Жданова поставить в заголовок своей статьи столь жесткие слова — «Развитие... и закат (!) вирусогенетической теории рака». Все было бы совсем печально, если бы не он сказал в той же статье: «На смену вирусогенетической теории приходит транспозонная теория». Но можно ли так ставить вопрос? Такая ли уж пропасть между вирусами и транспозонами, как между Птолемеем и Коперником?

Мы не имеем возможности говорить здесь подробно о транспозонах. Самое главное о них мы сообщили в предыдущей главе. Сейчас для нас важно как можно тщательнее сравнить их с вирусами и решить, «кто есть кто». И здесь нам более всего помогает... сам В. Д. Жданов. «Если *считать* транспозоны важными генетическими элементами, которые не только способны перемещаться внутри генома, но и транслоцировать в нужные области некоторые гены из прочно заблокированных участков генома, то становится понятной и биологическая роль *ДНК-провирусов как особого класса транспозонов* (подчеркнуто нами. — *Д. Г., Вл. С.*), имеющих к тому же собственные гены, которые, став клеточными, принимают определенное участие в клеточной дифференциации... пролиферации и регенерации...»

Здесь надо сделать важное отступление. До сих пор слово вирус мы употребляли в общем достаточно однозначно, и лишь с помощью прилагательных инфекционный и интеграционный подразделили их на две принципиально разные группы. Всего на две! Получается, что для нас «все кошки серы». Такая приблизительность опасна для столь деликатного дела, как решение судьбы целой концепции.

И в доказательство приведем данные Е. Р. Заборовского о том, что существует по меньшей мере пять различных категорий таких агентов среди ретровирусов, отличающихся друг от друга самым существенным об разом.

Прежде всего это саркомные вирусы, способные индуцировать после короткого инкубационного периода появление саркомы почти у 100 процентов чувствительных к ним животных и определенным образом трансформировать клетки в культуре. (Заметим, что это типичные вирусы. Типичные — в том смысле, который вкладывал в этот термин Д. И. Ивановский в 1982 году и который

вкладывает в него сегодня любой медик и даже человек, не связанный ни с биологией, ни с медициной, но знающий о вирусах как пациент.) Типичный представитель этой группы агентов — хорошо известный нам вирус саркомы Рауса.

Две другие группы составляют, в общем, типичные вирусы, вызывающие лейкозы (по существу, тоже злокачественные новообразования только системного характера) у восприимчивых животных и трансформирующие клетки в культуре. Сюда относится и возбудитель Т-клеточного лейкоза человека (единственный, как мы уже говорили, достоверный возбудитель опухолевого процесса у человека). Две группы возбудителей лейкозов (I и II типа) отличаются по длительности инкубационного периода.

Четвертая группа ретровирусов может вызвать так называемые лимфоцитарные лейкозы (обусловливать злокачественную трансформацию лимфоцитов) у некоторых чувствительных животных после весьма длительного латентного периода. В культурах ткани размножаются без видимых цитопатогенных изменений. Эти агенты — тоже вирусы, но относящиеся скорее к латентным и «медленным» представителям царства Вира. В их природе много загадочного, но тем не менее слово вирус к ним еще вполне применимо.

Но вот последняя, пятая, группа обозначается как неонкогенные (эндогенные) ретровирусы, не вызывающие никаких обнаруживаемых изменений ни в организме животных, ни в культуре ткани. Что же это такое? Кому придет в голову назвать эти образования вирусами? Только специалисту — молекулярному онковирусологу, который для их выявления использует препараты обычных ретровирусов (например, при постановке реакции молекулярной гибридизации). Всякий другой биолог назовет это образование *геном,* а современный молекулярный биолог — *транспозоном.* Вот и сомкнулись понятия вирусы и транспозоны.

А теперь мы можем поставить точку еще над одним «i»: вирусы, подобные эндогенным ретро (или проретро) вирусам, никак нельзя отнести к категории живых существ, аналогичных вирусу кори или оспы: они не «борются» за свое существование, не «озабочены» продолжением жизни своего собственного вида (как это делает, например, вирус гриппа), они — часть генетического аппарата клетки, они живое вещество (и тут

Д. Голубев абсолютно согласен с Вл. Солоухиным), участвующее, как уже говорилось, в процессах эмбриогенеза, дифференциации, пролиферации и регенерации. Но, как справедливо отмечает В. М. Жданов, «любая биологическая система не является абсолютно совершенной, что можно отнести и к транспозонам. Захват и перенос ими под сильные промоторы генов, регулирующих функциональную активность биологически важных белков, которыми являются протеин-киназы, может иметь катастрофические последствия, нарушая строго сбалансированный рост клетки и превращая нормальную клетку в раковую. Такова плата за полезную деятельность транспозонов».

Сегодня слово вирус звучит недостаточно конкретно применительно к таким разным объектам, как эпидемические (инфекционные) вирусы, с одной стороны, и ретровирусы — с другой. Ретровирусы — это не просто семейство РНК-содержащих вирусов, это особый класс подвижных генетических элементов, иногда обладающих некоторыми свойствами вирусов инфекционных (вирус саркомы Рауса), но часто начисто лишенных их (эндогенные проретровирусы). Однако необходимость более четкой терминологической идентификации понятий ни в коей мере не умаляет значения вирусогенетической концепции онкогенеза Л. А. Зильбера, который термином «интеграционный вирус» в значительной степени детерминировал принципиальную отличность этих агентов от возбудителей острых инфекционных заболеваний. Сейчас в этот вопрос можно внести значительно большую определенность. Дело заключается в том, что не *ретровирусы напоминают транспозоны, а некоторые транспозоны ведут себя как вирусные частицы.* Отсюда следует, что открытие первых онкогенных ретровирусов в начале XX века, по существу, было открытием первых транспозонов. Так что «король» не умер, а продолжает здравствовать!

ГЛАВА ДЕСЯТАЯ

ЕСТЬ ЛИ ПОЛЕЗНЫЕ ВИРУСЫ?

Сегодня специалисты насчитывают уже не менее 500 различных болезней, в возникновении которых в той или иной степени виноваты вирусы. Среди них и

такие тяжелые, практически неизлечимые, как бешенство, и такие вроде бы легкие, на которые человек старается не обращать внимания, как ОРЗ. А между этими полюсами — вся гамма переходов. Достаточно назвать лишь самые распространенные, чтобы составить представление об их разнообразии как по степени тяжести, клинической картине, так и по механизму возникновения.

Натуральная и ветряная оспы, желтая лихорадка, грипп, различные энцефалиты, инфекционные гепатиты, многие злокачественные опухоли и бородавки, СПИД, хронические и медленные инфекции нервной системы, корь... Короче, повторяем, в возникновении примерно 500 заболеваний вирусы, несомненно, повинны.

И потому нет ничего удивительного, что почти 100 лет вирусология развивалась как дисциплина, изучающая в основном различную патологию. Но постепенно в умах ученых стала формироваться и другая идея: если вирусы так широко распространены в природе, если они обнаруживаются чуть ли не в любом живом организме (не всегда при этом вызывая заболевания), если их так много и они столь разнообразны, то вряд ли они за миллионы лет эволюции не приобрели себе какой-нибудь и позитивной роли, не стали в чем-то необходимыми своим хозяевам — макроорганизмам.

И если сегодня подобная точка зрения еще не стала общепринятой, если о ней пока не говорят в учебниках, то это, в частности, потому, что теоретические предпосылки такого рода очень трудно подтвердить практическими наблюдениями и экспериментами. Ну как действительно сконструировать опыт по подтверждению полезности вирусов?

Кроме того, существует и определенная иерархия научных проблем, если хотите, очередность в их изучении. И если, скажем, СПИД сегодня уносит ежегодно тысячи жизней во всем мире, то именно его изучению и созданию профилактических и лечебных препаратов для лечения этого заболевания уделяется особое внимание.

Возможно, как раз этим обстоятельством можно объяснить весьма парадоксальную ситуацию, сложившуюся с установлением положительной роли вирусов в биосфере — о ней охотней говорят и пишут радиобиологи и невропатологи, генетики, эпидемиологи и врачи-инфекционисты, нежели сами вирусологи. Впрочем, в одном из обзорных докладов несколько лет тому назад В. М. Жданов назвал вирусы «переносчиками передового опыта

в биосфере». Тогда он не смог привести в пользу этого афористического определения никаких подтверждений, кроме основанной на здравом смысле догадки: размеры многих вирусов сопоставимы с размерами носителей наследственной информации — генами и имеют с ними принципиально одинаковое строение.

Что можно сказать об этом сегодня? Мы решили сделать это порознь.

Вл. Солоухин:

После открытия транспозонов концепция о существовании полезных вирусов выглядит куда более обоснованной. Вернемся вновь к этой проблеме в свете открытия доктора биологических наук Т. И. Герасимовой и ее товарищей.

Как известно, наследственность передается с помощью специального кода, который заложен в генах. Эти мельчайшие образования (ученые подсчитали, что все гены, которые определяют наследственность 5 миллиардов живущих сегодня на земном шаре людей, не наполнили бы и наперсток), отвечающие каждый за один какой-то признак или свойство будущего организма, сгруппированы по принадлежности в хромосомы. В первом разделе книги мы уже сравнивали хромосомы с каталожными ящиками, а гены — с карточками в них. Продолжим это сравнение.

В нижней части каждой карточки есть отверстие, через которое пропущена толстая проволока или трубка. Благодаря этому карточки, обладая некоторой свободой перемещения, удерживаются на месте и не могут выпасть, даже если ящик перевернуть вверх дном. Так же и гены — за счет сил притяжения они оказываются каждый на своем месте при различных изменениях с хромосомами: их репликации, расхождении и т. д.

Все это было известно уже достаточно давно, примерно четверть века назад или даже больше. И не вызывало никаких возражений: порядок должен быть во всем, в том числе и в наследственном механизме. Однако если генетиков это устраивало, то эволюционисты никак не могли успокоиться, поскольку среди ископаемых останков животных существ нет плавной линии перехода от одного типа к другому. В частности, если бы эволюция совершалась плавно (по Ч. Дарвину), то должны были бы существовать переходные формы от земноводных к рептилиям, от обезьян к человеку... Но их нет. И все чаще ученые вспоминают Ж. Кювье, который по-

стулировал, что эволюция совершается скачками, ступенчато.

Можно, конечно, признать и ступенчатость, но каков механизм скачкообразных изменений и что периодически вызывает своего рода эволюционные взрывы? Предположений по этому поводу много: кто-то связывает скачки в эволюции с периодическими изменениями активности нашего светила, в результате чего резко возрастает поток жесткого излучения, достигающего Земли; кто-то называет еще более далекие адреса — Галактику в целом. Активно обсуждается сейчас «урановая» гипотеза С. Г. Неручева, предположение об изменениях орбитального ритма Земли В. А. Красилова и ряд других.

Не вдаваясь в эти, пусть и очень интересные, но не лежащие в русле нашей темы, вопросы, вернемся к вирусам. Какое отношение имеет к ним открытие Герасимовой? А вот какое. Напомним: она обнаружила, что не все гены прочно прикреплены к определенному месту в хромосоме. Есть и такие, которые в обычных условиях находятся в спокойном состоянии, лежат на месте смирно, но стоит произойти какому-нибудь «встряхивающему» событию (как если бы уронили каталожный ящик), и из многих тысяч генов несколько со своего места «вывалятся».

Нестабильные гены при перемещении в пространстве свои функции не меняют: как определяли они, допустим, форму крыла или цвет глаз (все исследования Герасимовой выполнены на классическом объекте генетиков — дрозофиле), так и продолжают определять. И с эволюционных позиций важно не это. Интересно и важно другое: место, где находились нестабильные гены до перемещения, освобождается, более того, оно обладает большей притягательной силой для других свободных генов или (но это уже мое предположение)... вирусов.

Большая притягательная сила обусловливается тем, что нестабильный ген уходит со своего места не совсем, а оставляет в ячейке, где находился, по образному выражению Герасимовой, «липкий хвост». Как выглядит этот «липкий хвост», пока не установлено — размеры гена не позволяют разглядеть его даже в электронный микроскоп, но поведение других нестабильных генов, которые попадают при очередных передвижках не просто куда-нибудь, а, как правило, именно в места, оставлен-

ные предшественниками, доказывает, что там их что-то привлекает.

Ну а приклеившись, встроившись в геном клетки, новые гены (или вирусы?) способны оказать определенное воздействие на наследственность. В каких-то случаях эти изменения оказываются неблагоприятными для жизни и здоровья, в других, наоборот, полезными и благоприятными. Но это уже естественный отбор отделит первых от вторых. Если такое произойдет с хромосомой соматической клетки, любые изменения умрут вместе с организмом, если с хромосомой половых клеток — передадутся по наследству.

Очевидно, первопричиной «встряхивания каталожного ящика» в подобной ситуации являются не вирусы, они просто в нужный момент находятся под рукой. Хотя, возможно, в будущем удастся доказать участие вирусов в механизме «встряхивания». Но даже вот это — находиться в нужное время в нужном месте — очень важно.

Конечно, можно, даже не слишком усердствуя, увязать между собой для объяснения эволюции сразу три гипотезы — «урановую» С. Г. Неручева, нестабильных генов и «липких хвостов» Т. И. Герасимовой и вирусную. Логично предположить, что повышенное радиоактивное облучение живых существ, во-первых, заставляет хромосомы «встряхиваться», а во-вторых, подавляя иммунитет, облегчает проникновение вирусов внутрь организма...

Ну а если это предположение не нравится, если у кого-то все еще есть сомнения в позитивной роли вирусов в биосфере, можно предложить еще одну гипотезу. Она принципиально способна сосуществовать с изложенной выше, но может быть и самостоятельным механизмом. Но прежде несколько вступительных фраз.

Каждый организм, начиная от одноклеточных инфузорий и кончая многотонным китом, — живая крепость, бастионы и равелины которой хуже ли, лучше ли позволяют достаточно долго и успешно противостоять различным неблагоприятным факторам внешней среды. Среди этих факторов и возбудители инфекционных заболеваний — бактерии и вирусы.

Конечно, по мере усложнения организации жизни вооружение крепости совершенствуется и оттачивается. И если говорить о высших животных, о млекопитающих, к которым относится и человек, то надо признать,

что оно гораздо мощней и надежней, чем у какой-нибудь амебы.

Сегодня о механизмах защиты известно многое, но, бесспорно, не все. По крайней мере, о защитных функциях третьего элемента крови — тромбоцитах, существует только гипотеза. Гипотеза эта разработана доктором биологических наук, специалистом в области радиобиологии и электронной микроскопии Н. В. Лысогоровым, прожившим недолгую, но насыщенную жизнь (1926—1985). Разработки Лысогорова касаются не только функций тромбоцитов как противовирусного фактора, они во многом по-новому заставляют взглянуть вообще на эти форменные элементы крови, но, экономя место, про другие их функции мы говорить не будем.

Итак, нас интересует лишь несколько частностей. Например, форма и размеры тромбоцитов. Находясь в кровеносном русле, в составе жидкой крови, тромбоциты не превышают в диаметре половину микрона. А вот распластавшись на какой-нибудь поверхности (стенке кровеносного сосуда, лабораторном стекле), они закрывают собой площадь в 2—5 квадратных микрон. Очень интересно, что тромбоциты, несмотря на название (окончание «цит» — от греческого «цитос» — «клетка»), фактически клетками не являются: у них нет ядра, нет митохондрий. Их содержимое — однородная, очень тонкозернистая цитоплазма.

Интересен их жизненный цикл: кровяная пластинка (еще одно, более правильное название тромбоцита) выбрасывается из породившей ее клетки костного мозга вполне зрелым образованием, в перспективе у нее только старость и гибель. Все остальные фазы: рождение, детство, юность прошли, когда она была еще частичкой материнской клетки. Это очень важный момент: тромбоцит в кровеносном русле не боится вирусов. Никаких. Ведь вирус может разрушить клетку, только внедрившись в ядро и задавая свои задачи генетическому аппарату. Если нет ядра, нет генетического аппарата, повредить клетке вирус не может.

Ну а наблюдения показывают, что и взаимоотношения между тромбоцитами и вирусами строятся не так, как с целым рядом других клеток. Каким-то образом определив, что в кровяной пластинки нет ядра, вирус не впрыскивает внутрь клетки свою хромосому, а остается на поверхности, правда, хорошо приклеившись к ней. Еще один примечательный факт. Рождаясь не как все

клетки — делением материнской, а образовавшись внутри ее (ученые, наблюдавшие этот процесс, сравнивают его с беременностью, когда ядро гигантского мегакариоцита оказывается буквально облепленным сотнями юных тромбоцитиков, находящихся под материнской оболочкой до созревания), кровяные пластинки покрыты не настоящей плотной мембраной — она осталась у материнской клетки — а некой клейкой субстанцией.

Вот к ней и приклеиваются вирионы. А поскольку общая площадь всех тромбоцитов солидна: в каждый момент в кровеносном русле взрослого человека в норме их циркулирует столько, что тромбоциты способны покрыть сплошным слоем не менее 200 квадратных метров, то и вирусов наклеить на себя они могут предостаточно. А затем, «поглотив» или «проглотив» их, инактивировать. То есть сделать безвредными уже для всего организма.

Но только инактивацией вирусов дело не ограничивается. В гипотезе Н. В. Лысогорова есть еще одно, весьма импонирующее мне положение. В организме тромбоциты выполняют несколько функций, и среди них одна из важнейших (это уже не гипотеза, а строгий научный факт) — выделение в раневую ткань специального белкового вещества, которое называется *тромбоцитарным фактором роста.* Этот белок — его сокращенно обозначают аббревиатурой ТФР — стимулирует деление клеток, их рост, а в результате обеспечивается заживление раны, образование своего рода «заплаты» на поврежденной ткани.

Углубленное исследование, проведенное в 80-е годы англичанином М. Уотерфильдом, показало, что ТФР удивительно похож на белок вирусов, вызывающих раковые опухоли. Одинаковыми оказались и состав и порядок чередования аминокислот. Более того, и механизм действия одинаковый, с той лишь разницей, что в норме новые клетки растут только, пока не закроют рану, а в опухолях их рост безудержен.

Основываясь на этих фактах, Уотерфильд предложил свою, оригинальную гипотезу образования опухолей, Лысогоров же поставил вопрос в другой плоскости: а откуда у тромбоцита появляется ТФР, то есть практически, вирусный белок? Ведь сами тромбоциты к синтезу белка не приспособлены, да и в момент их «рождения» из мегакариоцита ТФР в кровяных пластинках нет.

Лысогоров пишет: «Не идет ли речь об элементах

«мирного сосуществования» или даже симбиоза вирус-тромбоцит на благо высшего организма? Не сложились ли за миллионы лет эволюции между вирусами и теплокровными иные отношения чем враг — враг?

Ведь мы вправе предположить, что попадающий после фагоцитирования в кровяную пластинку белок вируса (вирус-то поглощается тромбоцитом целиком вместе с белковой оболочкой) внутри тромбоцита окончательно трансформируется в фактор роста, заживляющий раны. И тогда нормальный тромбоцит (и организм) не может существовать без вирусов...»

Как бы ни было, но сегодня голоса тех, кто говорит о вирусах не только как о врагах, но и необходимом элементе биосферы, выполняющем в ней позитивную роль, звучат если не мощным хором, то все же достаточно громко. Бесспорно, нельзя все вирусы стричь под одну гребенку, подход к ним должен быть дифференцированным. Хотя, возможно, и это не бесспорно.

Сегодня, когда мощь цивилизации многократно возросла, человечеству под силу многое. Ежегодно с лика Земли исчезает в среднем около 70 видов животных (не считая растений, которых исчезает не меньше), а в десятки раз большее число видов, стоящих на грани исчезновения, заносят в Красные книги. Отдельные государства и интернациональные организации тратят огромные средства на сохранение какого-нибудь жучка или паучка. И одновременно с этим как величайшая победа не только медицинской науки, но и всей цивилизации в целом воспринята весть о полной ликвидации на планете натуральной, или черной оспы. С воодушевлением готовится наступление на некоторые другие вирусные болезни — полиомиелит, корь...

Нельзя, разумеется, ставить знак равенства между ликвидацией болезни и уничтожением на всей планете вируса, эту болезнь вызывающего. И все же...

Так где же истина? Приемлем ли в отношении к вирусам общебиологический принцип, согласно которому любые существа не просто имеют право на существование, но и необходимы для нормального функционирования биосферы? Ответа пока не знает никто. Почему? Прежде всего из-за «оголтелого антропоцентризма», как выразился автор одной популярной книги профессор К. Г. Уманский. В самом деле, считать, что природа любит человека больше, чем самого неказистого моллюска

или ядовитого скорпиона — значит предаваться приятным заблуждениям.

Вероятно, без одних вирусов человек не только может, но и должен обходиться. Иначе... впрочем, выбора нет. Напомним, что заболевание, вызываемое вирусом *бешенства,* практически во всех случаях смертельно, умирают все заболевшие. Есть много инфекций, при которых смертность пусть не достигает ста процентов, но приближается к этой цифре. Но даже и не такие тяжелые вирусные заболевания наносят невосполнимый урон нашей человеческой популяции.

Когда пишешь или читаешь книжку, когда не видишь воочию этих больных, когда среди них нет твоего ребенка, можно рассуждать относительно отвлеченно, более или менее спокойно сравнивать между собой разные инфекции и говорить, что если при одной смертность тридцать процентов, а при другой умирает шесть из десяти заболевших, то первая «в два раза лучше».

Но подобные рассуждения сразу же забываются, если речь заходит о близких тебе людях. И никак не хочется назвать хорошей или даже легкой болезнь, при которой неблагоприятный исход встречается, как пишут в руководствах, «исключительно редко»; а если этот редчайший случай приходится на твоего ребенка?

Есть ли абсолютно безопасные, не вредящие здоровью вирусные инфекции? Не знаем. Может быть, и нет таких. Есть ли вирусные заболевания, приносящие организму пользу? Гипотезы мы уже изложили, а твердо установленного, научно обоснованного ответа нет. Сложность заключается еще и в том, что результат иногда (а может, и как правило) бывает далеко отодвинут от начала действия. Перенесенное в детстве заболевание может «аукнуться» в зрелом возрасте. Результат может проявиться не у того человека, который болел вирусной инфекцией, а только у его сына или внука. Более того, последствия вообще могут носить, так сказать, экологический характер и не иметь внешне никакого отношения к ОРЗ или ветрянке, которыми страдал кто-то из предков.

Вирусы, вирусные инфекции могут оказывать положительное влияние на популяцию, но при этом убивать отдельных ее представителей. Если подобным образом поступает волк, щука или любой другой хищник, мы считаем это оправданным, целесообразным, с позиции эво-

люции биосферы — мудрым. В отношении же вирусов смириться с этим мы не согласны.

Где же выход, какую стратегию следует считать правильной? Делить вирусы, помимо уже существующей классификации, еще на две группы — подлежащие уничтожению и такие, с которыми можно сосуществовать? И против первых обрушить всю мощь современной науки и техники? Но есть ли гарантия, что оставшиеся «безвредные» или «почти безвредные» возбудители, не встречая в привычных местах обитания другие вирусы, не станут вдруг «зловреднее»? Ведь явление интерференции, в результате чего один из вирусов или даже оба, попавшие одновременно в один организм, почти полностью инактивируются, сегодня уже хорошо известно.

Вопросы, вопросы... Кто и когда сможет на них ответить! А ведь меры принимаются уже сейчас: миллионами доз выпускаются вакцины, десятки различных противовирусных препаратов если и не лежат на витринах аптек, то в самое ближайшее время могут там оказаться.

Д. Голубев:

Мне хотелось бы обсудить статью наиболее активного сторонника возможной полезности вирусов — профессора-инфекциониста К. Г. Уманского. Статья эта называется «Убиквитарность вирусов и презумпция невиновности (факты, концепция)» и является, с моей точки зрения, прямо-таки манифестом адвокатов царства вирусов (одно название чего стоит!).

В рассматриваемой статье К. Г. Уманский сделал попытку обосновать новую концепцию вирусов и их роли в биосфере. Основные элементы рассуждений автора сводятся к следующему:

1. Положение об убиквитарности (вездесущности) всех вирусов, беспредельно насыщающих все без исключения биологические объекты и среду обитания;

2. Представление о вирусах как об элементах генетической информации, свободно перемещающейся от одного хозяина к другому, и необходимость функциональной и адаптационной перестройки организмов;

3. Эксквизитность (редкое исключение) на этом фоне всей вирусиндуцируемой патологии. Представление о вирусном заболевании как «о болезни адаптации», в которой ведущими факторами являются особенности иммунных механизмов. По автору, «для возникновения целого ряда вирусных заболеваний нужны не столько сами вирусы, сколько предуготовленность конкретного ор-

ганизма (точнее, его «иммунная дефектность, определяющая возможность заболевания»).

Итак, по К. Г. Уманскому, вирусы — полноправные, вездесущие и необходимые звенья биосферы, роль которых (в основном!) сводится к участию в адаптационных процессах, причем не только в адаптации к условиям среды обитания, но и во взаимной адаптации органов в пределах организма, во взаимной адаптации различных организмов в среде обитания и, наконец, в эволюции в целом. Отсюда упоминавшаяся уже экcквизитность *всей (!)* вирусиндуцируемой патологии, главной причиной которой является неполноценность иммунных механизмов, а не «злой нрав» вирусов. Отсюда же «презумпция невиновности» вирусов, грубо нарушаемая укоренившимися представлениями о фатальной роли вирусов в генезе заболеваний как естественное следствие позиции «оголтелого антропоцентризма» (!).

Каково мое мнение по всем этим вопросам?

Убиквитарность вирусов сомнений не вызывает. Еще в 1975 году В. М. Жданов и Т. И. Тихоненко отметили, что «по мере изучения вирусов складывается картина убиквитарности этих паразитов, поражающих *все формы растительной и животной жизни на Земле*».

Что же представляют собой эти вездесущие существа? По К. Г. Уманскому, «вирус является образцом экономической вершины природы, где в бесконечно малом пространстве сосредоточена не только мощная программа к дальнейшему действию, но и не менее мощная система своеобразных стимуляторов трансформации, система, способная переключить, «переиначить» деятельность клетки как на короткое, так и на длительное время».

Вот тут уже возникают вопросы. Действительно, в каждом живом существе заключена некая «мощная программа к дальнейшему действию», но эта программа в самом общем виде всегда и прежде всего (!) направлена на *сохранение жизни вида этих существ*. Нет никаких оснований считать, что на вирусы (типичные, широко известные, те, которые мы называем «инфекционными») эти общебиологические закономерности не распространяются. Другой вопрос, какими *средствами* особи данного вида реально осуществляют свое «видовое бессмертие». Естественно, что эти средства весьма различны у представителей разных типов живых существ, скажем, хордовых, членистоногих или простейших. Вряд

ли есть необходимость приводить соответствующие примеры. Но вот у вирусов все это опосредовано клеткой и только клеткой в силу самой организации вирионов как *внутриклеточных паразитов,* лишенных собственных рибосом.

Формы взаимоотношений вирусов и клеток бесконечно разнообразны, и наверняка среди них есть такие, которые мы сегодня не знаем и о которых только догадываемся. Не исключено, что среди этих форм есть и такие, которые способствуют адаптации, дифференцировке и эволюции клеток и их сообществ. Может быть! Подобные гипотезы Жданов, в частности, в отношении клеток многоклеточных организмов высказывал. Что же касается бактерий и бактериофагов, то здесь многое уже доподлинно известно. Так, показано, что фаги могут не только лизировать соответствующие бактериальные культуры, но и выступать в роли мощных регуляторов генетической стабильности и генетической изменчивости популяций бактерий, перенося галактозный, триптофановый и другие опероны, так называемые факторы фертильности, устойчивости к антибиотикам, токсигенности и других признаков, полезных бактериям.

Я не собираюсь полностью отвергать изложенные в статье смелые гипотезы Уманского о генетической полезности, а возможно, и целительности отдельных вирусов. Всякая гипотеза имеет право на существование, но вряд ли стоит обвинять человечество в том, что оно в силу «естественного эгоцентризма» в первую очередь обнаружило *повреждающее действие* ряда вирусов, ведущее, как отмечает и сам Уманский, «к поражению организма», «к вирусным заболеваниям», которые «все же (!) существуют».

Да, существовали, и, к сожалению, существуют, и человечество могло пока «не заметить» роли вирусов в эволюции, но не могло «не заметить» оспы, бешенства, желтой лихорадки, гриппа, а теперь еще и СПИДа и т. д. и т. п. Все эти острые и медленные инфекции, а также опухоли, возникают в результате цитопатического действия вирусов на клетки или интеграции их геномов. Обе формы взаимоотношений вирусов и клеток, безусловно, вредны и опасны, а их последствия, естественно, оправдывают интерес специалистов-медиков именно к ним и их последствиям.

Но Уманский прав, что, оценивая вирусную болезнь и ее место в природе, «нельзя отталкиваться от одно-

значной биологической единицы. Необходима широкая популяционная, экологическая оценка этого явления». Именно такая оценка содержится в сформулированном В. Д. Беляковым законе саморегуляции эпидемического процесса на основе взаимодействия неоднородных популяций паразитов и хозяина. Именно саморегуляция обеспечивает при этом сохранение *жизни вида паразита-возбудителя,* своевременно чередуя фазы *резервации* возбудителя и фазы его *эпидемического распространения.*

Во время таких смен вирус выступает то в роли «беспощадного убийцы» — цитоцидного фактора, уничтожающего миллионы клеток, то в качестве персистирующего агента, биологическая активность которого едва заметна, но, быть может, на каком-то этапе он выполняет и роль «генного инженера», улучшающего какие-то свойства клеточной популяции. Но все это во имя продолжения *жизни своего вида,* а не улучшения адаптационных и эволюционных особенностей организмов, в которых вирусы паразитируют.

Все сказанное не исключает двух верных (с моей точки зрения. — *Д. Г.*) моментов в позиции Уманского: указания на роль иммунных систем в развитии вирусных инфекций и привлечения внимания к возможной «полезности» вирусов. Но эта последняя не может и не должна отвлекать нас от усилий по борьбе с вирусными инфекциями.

У вирусов — возбудителей оспы, бешенства, лейкозов, куру и десятков других болезней нет презумпции невиновности. Их вина перед людьми доказана абсолютно и точно. Реабилитации ожидать не приходится!

«Критерием любой новой теории является ее емкость, возможность привести в достаточно стройную систему факты, кажущиеся разрозненными, и прогнозировать открытие новых фактов и закономерностей. Нам (К. Г. Уманскому. — *Д. Г.)* кажется, что представленная концепция в значительной степени отвечает этим требованиям». Такова авторская заявка. Я с ней не могу согласиться. Позиция К. Г. Уманского при всей правильности его иммунопатологических построений и смелости гипотезы о положительной роли вирусов игнорирует важнейшие и бесспорные положения эпидемиологии, вирусологии и клиники инфекционных болезней, буквально выстраданные человечеством в борьбе с инфекциями.

Весь мой пафос направлен против собственно инфекционных вирусов, известных нам как возбудители вирусных инфекций или вирусных опухолей. Что же касается некоторых ретровирусов, выполняющих совсем иную биологическую роль, находящихся в принципиально иных взаимоотношениях с клеточным геномом и по существу являющихся транспозонами, то к ним все указанные мной категории не применимы. Это требует иной методологии для оценки ретровирусов. Мне не хочется говорить, что они полезны, но, если они именно таковы, как я себе представляю, то они более чем полезны, *они необходимы!!!*

Дискуссия о биологической роли вирусов в биосфере имеет непосредственное отношение к вопросу об их будущем (филогенетическому прогнозу). Одно дело прогнозировать филогенез вездесущих адаптогенов, без которых невозможна репарация, адаптация всякого рода и даже эволюция в целом, и совсем другой вопрос — обсуждать перспективы существования вирусов как универсальных патогенных факторов, монопольных возбудителей самых разнообразных острых, хронических и медленных инфекций, а также злокачественных новообразований. Транспозоны как таковые подлежат изучению, инфекционные вирусы — уничтожению (если это физически возможно), или такому ограничению своей активности, которая сделала бы жизнь людей, животных и растений по возможности безопасной!

ГЛАВА ОДИННАДЦАТАЯ

ВСЕ ЛИ ВИРУСЫ НАМ ИЗВЕСТНЫ?

О написании этой главы вместе нам не удалось договориться с самого начала, а потому — будем говорить по очереди.

Вл. Солоухин:

Мне повезло — в результате упорного целенаправленного поиска, для чего приходилось выезжать с экспедициями и в Заполярье, и в Прибалтику, и колесить по Белоруссии, удалось (вместе, естественно, с коллегами) к исходу седьмого года работы выделить новый для науки вирус гриппа А. Было это осенью 1976 года. И хотя поиск после этого продолжался с удвоенной энергией, новый вирус оказался в активе единственным.

Всего же за время вирусологического изучения гриппа (а начался этот период еще в 1902 году, когда был изолирован от птиц самый первый штамм вирусов гриппа А, хотя, конечно, тогда не знали, что он к гриппозным относится) от людей, свиней, лошадей, птиц и других хозяев выделено чуть больше 40 подтипов (видов) вирусов гриппа А, В и С. Хотя занято такими исследованиями довольно много вирусологов. Например, в 70-е годы в этом направлении работало более ста научных институтов и крупных лабораторий мира.

Я не знаю, сколько специалистов ищет новые виды, допустим, членистоногих, но хорошо известно, что на протяжении нескольких последних десятилетий ежегодно открывают примерно по тысяче новых видов. Растений — на порядок меньше, но все равно во много раз больше, чем вирусов: не только гриппозных, а любых вообще. В чем же дело? В ничтожных размерах вирионов? Наверное, и в этом. Но не только...

Давайте думать вместе.

Видоизменение живых существ происходит в результате мутаций, а закрепление вновь образовавшихся видов — путем естественного отбора. Главная причина мутаций — по-видимому, различные виды жестких излучений, от ультрафиолетового до гамма-лучей. Понятно, что чем крупнее хромосома, чем больше в ней генов, тем больше шансов, что один из них или несколько окажется на пути кванта, то есть тем выше возможность получения мутаций. И если, например, в хромосомах животных генов многие тысячи, то можно ожидать и большее разнообразие видов по сравнению с вирусами гриппа, где их всего восемь.

Правда, и здесь не все однозначно. У вируса натуральной оспы, который по своим размерам гораздо крупнее гриппозного, и хромосома солиднее. И, однако, подтипов (видов) гриппозных вирусов больше сорока, а оспенных — единицы.

Нет полной ясности и с функциями естественного отбора. Теоретически этот отбор должен работать при изменении условий внешней среды. Самый популярный пример такого рода: замена лапы на копыто у травоядных млекопитающих, когда на смену влажному климату с болотистыми грунтами пришел более сухой и земля стала твердой. Однако вирусы-то внутриклеточные паразиты. А условия внутри клеток практически не изменились за последние не только тысячи, но и миллио-

ны лет. И если говорить об изменении внешних условий для вирусов, то речь должна идти, видимо, о случаях, когда паразит меняет хозяина; когда он преодолевает межвидовой барьер. Ну и, как исключение, когда он изменяет свою тропность (способность избирательно поражать определенные клетки и ткани) и переходит из клеток дыхательного тракта на клетки кишечника или печени.

С другой стороны, если посмотреть на макромир, на разнообразие, например, птичьего населения планеты, то можно заметить совершенно четкую закономерность: чем более постоянные, одинаковые условия, тем больше разнообразие видов. Так, на побережье арктических и антарктических морей, где температура воздуха колеблется от жестокой стужи зимой до среднеазиатской жары летом, где на смену многомесячной полярной ночи приходит такой же продолжительности полярный день, видов птиц едва ли больше трех десятков. А вот вблизи экватора, в тропиках, где день и ночь круглый год одинаковой длины, где постоянно жарко и все время цветут всевозможные растения, обитают сотни видов птиц.

Не будучи специалистом в области экологии пернатых, я не могу привести не только аргументированного объяснения этому феномену, но даже и высказать какие-либо гипотезы. И если вспомнил об этом факте, то только потому, что хотел показать неоднозначность влияния внешних условий на формирование новых видов, можно сказать, парадоксальность фактов по отношению к здравому смыслу, к теоретическим предпосылкам.

Сколько видов вирусов известно сегодня, вероятно, не знает никто. Более того, таксономическая форма — вид в вирусологии не общепринята и многими авторами справедливо не выделяется. Но даже если бы и выделялась, даже если бы и согласились вирусологи называть подтипы (для вирусов гриппа), варианты и другие мелкие подразделения именно видами, все равно много бы их не насчитали. Может быть, тысячу, может быть, полторы. Но все равно это на несколько порядков меньше, чем растений (примерно миллион видов), и животных (около 2 миллионов).

Почему такая «дискриминация» царства вирусов? Можно поиронизировать: и имеющихся достаточно, и так вон сколько болезней они вызывают. Можно вполне серьезно предположить: когда-то, в другие геологиче-

ские эпохи — сотни миллионов, миллиарды лет назад, вирусов было больше. Но многие вызывали смертельные заболевания у своих хозяев, а потому и вымерли вместе с ними. Многие стимулировали выработку такого стойкого иммунитета, что переболевший организм, по словам К. Эндрюса, становился для них «мертвым» и вирусы сами уничтожали себя. Наверняка какие-то исчезли и потому, что их хозяева вымерли, хотя сами вирусы в том и не были повинны. Без всякого сомнения, были свои вирусы и у динозавров, и у саблезубых тигров, а в сравнительно недавние времена — у мамонтов и шерстистых носорогов. Но все это, по-видимому, не раскрывает проблемы полностью. Должны быть еще какие-то механизмы, ограничивающие общее число видов в царстве Вира.

Где эти механизмы работают, сказать пока трудно, однако, продолжая до сих пор считать вирусы не существами, а веществами, я, в частности, и в этом факте вижу доказательство правильности отстаиваемой точки зрения. Если бы вирусы были живыми, их должно было бы быть примерно столько же видов, сколько видов хозяев-макроорганизмов, то есть растений и животных, существует на Земле. И если вирусов не просто «несколько меньше», а меньше в тысячи, десятки тысяч раз, это свидетельствует об отсутствии взаимной адаптации (хозяева приспосабливаются, паразиты — нет), то есть в принципе — адаптации вирусов. Способность же к адаптации, мы уже говорили об этом, одно из обязательных свойств живого.

Более того, вирусы и «не имеют права» быть живыми, не имеют права адаптироваться. Ведь иначе прекратится эволюция: каждая пара хозяин — паразит настолько друг к другу взаимно приспособится, что исчезнет побудительная сила улучшаться, совершенствоваться. А это — смерть. И вот чтобы не наступила смерть от совершенства, один из соучастников эволюции меняться не должен. И эта роль досталась в нашем мире вирусам.

Правда, мне могут возразить: вирусов мало не вообще на планете, а в лабораториях и вирусных музеях, их не успели и не сумели открыть, описать, изучить. И подтвердить это утверждение фактами периодического открытия новых вирусов, хотя, естественно, о большинстве из этих открытий периодическая печать не сообщает и, кроме нескольких специалистов, никого они

не интересуют. Вот, например, как уже упоминалось, нашел я с коллегами новый вирус гриппа А. Зарегистрировали его в специальном каталоге, присвоили собственное имя и сдали в музей. Новой болезни в природе не появилось, никаких ограничительных или карантинных мероприятий в связи с находкой не потребовалось.

Или такой пример. Академик АМН СССР, профессор В. И. Вотяков (справедливости ради надо сказать, что произошло это задолго до того, как он стал академиком) вместе с доктором медицинских наук И. И. Протасом и академиком АМН СССР профессором В. М. Ждановым открыли, что клещевой энцефалит на западе нашей страны вызывается вирусом, отличным от вируса классического клещевого энцефалита, который циркулирует в природных очагах на востоке России. Отличия, правда, минимальные и касаются в основном тяжести клинического течения заболевания. Если на востоке клещевой энцефалит часто приводит к смерти и почти всегда — к появлению параличей, то на западе смертельные исходы не регистрируются вовсе, а параличи встречаются как очень редкое исключение и со временем проходят.

Открытие состоялось, но переворота в науке не вызвало. И в ряду последовавших за ним практических мероприятий все начинаются со слова отменить. В частности, отменены были обязательные прививки для многих контингентов, отменены ограничения на пребывание в ряде мест.

Но это, так сказать, внешние результаты наших усилий. А внутренние, сущностные? За десяток лет целенаправленных поисков — один вирус. Значит, их, вирусов, на самом деле не так уж много. Правда, иногда происходят удивительные события: вдруг открывают вирусы не каких-нибудь букашек-таракашек, к человеку отношения не имеющих, а именно человеческий вирус, да не просто человеческий, а весьма и весьма агрессивный, патогенный. Самым ярким тому примером может служить история возбудителя СПИДа — синдрома приобретенного иммунодефицита...

Д. Голубев:

Вряд ли мы будем очень уж сильно спорить о самом синдроме СПИД и его возбудителе (разве что только о его происхождении). Но вот по некоторым другим вопросам, вами поднятым, у меня иное мнение.

Первое замечание касается концепции вида у виру-

сов. Вы говорите, что такая таксономическая форма в вирусологии не общепринята и многими авторами справедливо не выделяется. То, что не выделяется, верно, а вот справедливо ли? По-моему, несправедливо!

Вспомним самые общие положения, характеризующие вид как биологическую категорию. Что кладется в основу выделения этой категории у всех живых существ? Репродуктивная изоляция и единство генофонда. Таково хрестоматийное определение, основанное на трудах К. Линнея, Ч. Дарвина, Н. В. Тимофеева-Ресовского, А. Добжанского и других авторитетов самого высокого ранга. Применимо ли это к вирусам? Безусловно! Просто эта работа не проведена в таком объеме и с такой тщательностью, как предмет того требует. Но с вирусами гриппа, по-моему, дело выяснено, и я рад, что принимал участие в этой работе.

Итак, позвольте напомнить, что все вирусы гриппа — это ортомиксовирусы. Семейство ортомиксовирусов состоит из одного рода, носящего название Influenzavirus и включающего в себя вирусы гриппа А и В, и предполагаемого рода Influenza С (вирусы гриппа С). Род Influenzavirus, в свою очередь, насчитывает два самостоятельных вида: вирусов гриппа А и вирусов гриппа В. Между этими видами есть репродуктивная изоляция, и поэтому они не скрещиваются друг с другом. Каждый вид характеризуется единством генофонда и отличается от другого совокупностью четких генетических особенностей. Каждый вид подразделяется на подвиды, внутри которых есть и сероподтипы, и варианты и разновидности, но видов вирусов гриппа всего два (и один условный род С). Так что 3, а не 40!

Второе замечание более частное. Говоря о генетических механизмах видообразования, вы упоминаете только мутации, а ведь есть еще и рекомбинации: обмен участками генетического материала в рамках данного генетического пула. В обмене могут участвовать также «неживые» вирусы (дефектные, «неполные» и т. п.). Об этом подробно говорят профессора Я. С. Цилинский и Д. К. Львов в своей книге «Популяционная генетика вирусов позвоночных». Они же подчеркивают выдающуюся роль селекции тем или иным образом возникших форм.

И наконец, самое главное. Вы сетуете, что среди вирусов слишком мало видов. Честно говоря, мне никогда не приходило в голову сожалеть об этом. В общем, вы

правы, конечно: видов вирусов известны сотни, но никак не миллионы! Но ведь это только виды чисто инфекционных вирусов, возбудителей разных болезней, которыми, строго говоря, можно заразиться тем или иным способом. Сюда же следует отнести прионы и вироиды. Но мы же видели, что мир вирусов — очень близок к миру подвижных генетических элементов, то есть транспозонов, то есть генов... А сколько разных генов существует в живой природе? Это вообще сосчитать невозможно, немыслимо и не нужно, ведь разнообразие генов — это и есть разнообразие жизни!

Вот некоторые мои замечания. Ну а теперь о вирусе СПИДа.

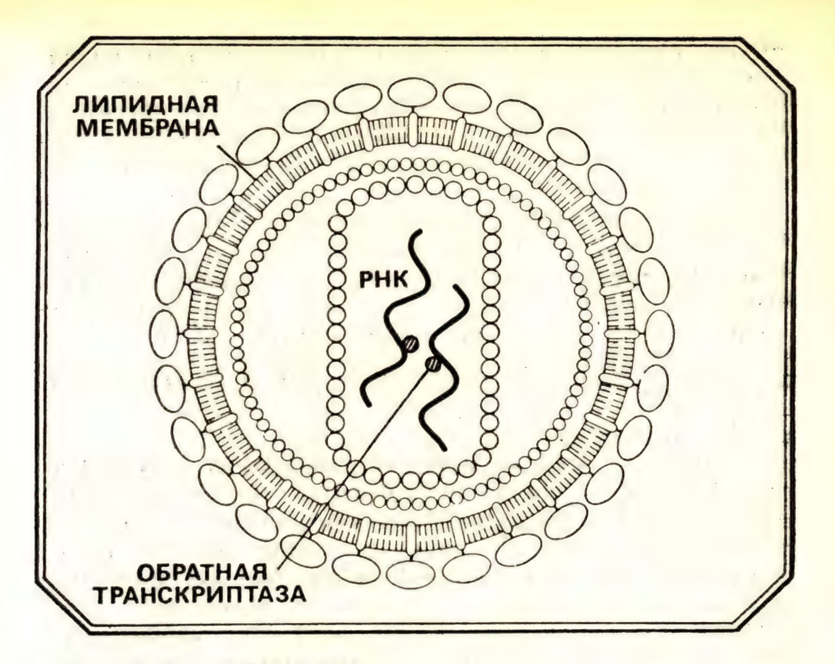
Вл. Солоухин:

...Зима 1981 года. В штатах Нью-Йорк и Калифорния вспыхнула эпидемия смертей среди молодежи. Клиническая картина оказывалась различной: то тяжелейшие пневмонии, то злокачественные ангины, то агрессивные формы саркомы Капоши. Все эти болезни в принципе врачи знали и раньше, но было нечто в их течении особенное, общее для всех этих заболеваний, что не позволяло ставить диагноз просто «пневмония», «сепсис» или «саркома Капоши». Углубленное исследование показало — все они развивались не как первичная, самостоятельная болезнь, а носили характер осложнения какого-то другого, первоначально поразившего человека заболевания. И это, первоначальное заболевание (строго говоря, статуса болезни оно до сих пор не получило) имеет вирусную природу.

Вскоре ударило с газетных страниц, передач радио и телевидения короткое резкое слово AIDS, которое несколько месяцев спустя приобрело права гражданства уже и в русской транскрипции — СПИД: синдром приобретенного иммунодефицита.

По данным Всемирной организации здравоохранения (на 15 августа 1988 года), в 130 странах мира зарегистрировано 112 тысяч случаев заболевания. Предполагается, что имеется еще более миллиона носителей (лиц, уже заразившихся, но пока не болеющих), из которых значительная часть неминуемо заболеет.

Возбудитель СПИДа относится к семейству ретровирусов, о котором мы уже детально поговорили. Мы назвали и три их подсемейства: собственно онкогенные, возбудители медленных инфекций, и так называемые



Вирусная частица HTLV-III.

«пенящие» (спумавирусы, от латинского «спума» — «пена»).

Все ретровирусы весьма неспешные, медлительные образования. От начала заболевания до появления выраженной клинической картины часто проходят годы и годы. Все ретровирусы трудно обнаруживаются, а заболевания, вызванные спумавирусами, и трудно диагностируются, поскольку внедрившийся в организм возбудитель практически ничем «плохим» себя не проявляет, и действует «чужими руками». Он так изменяет клетки, давшие ему приют, что они становятся чужими собственному организму и уничтожаются иммунной системой. Возникает то или иное аутоиммунное состояние, которое через многие и многие годы приводит к смерти.

Вирус СПИДа относится к подсемейству лентивирусов. Его представители являются возбудителями заболеваний с очень длительным периодом инкубации, иногда до нескольких лет, и медленным развитием (вплоть до нескольких десятилетий). Первый представитель этой группы — возбудитель инфекционной анемии лошадей,

был открыт еще в 1904 году, но поскольку от начала до конца заболевания и даже до появления выраженной клинической картины проходят годы и годы, а жизнь человеческая коротка, и каждый исследователь хочет получить результат скорее, изучена эта группа сравнительно слабо.

Представитель подсемейства лентивирусов — возбудитель СПИДа — получил в силу каких-то пока не выясненных причин способность к широкому распространению. Почему?

Одно время в печати (правда, не медицинской) муссировались слухи о его якобы искусственном происхождении. Высказывались подозрения, что некие специалисты изготовили методами генной инженерии этот вирус в качестве биологического оружия. Писали, что он, возможно, был случайно утерян какой-то научной лабораторией. Однако в последние годы эти версии окончательно оставлены. Речь идет, таким образом, о каком-то естественном процессе, точнее — о каком-то процессе в природе, который не зависел от воли людей.

По-видимому, вирус иммунодефицита человека — ВИЧ или HJV — по первым буквам его названия в английской транскрипции, в 50—60-е годы сумел преодолеть межвидовой барьер, уйти от обезьян и обрести способность репродуцироваться в организме людей. В пользу этого предположения приводятся следующие аргументы.

Сегодня твердо установлено, что для заражения каким-нибудь вирусным агентом надо, чтобы возбудитель попал в восприимчивый организм. Вирус, передающийся от одного субъекта другому, называют экзогенным. И абсолютное большинство вирусных заболеваний человека вызывалось именно экзогенными возбудителями. Но вот ретровирусы, по крайней мере, классические, те, что были известны еще до появления СПИДа, — исключение из этого правила. Встроившись в геном клетки и не вызвав ее гибели, эти вирусы могли передаваться по наследству, если попадали в хромосому половой клетки. В таком случае уже при зарождении нового организма в нем имелся ретровирус (пусть и в разобранном виде), который при определенных ситуациях вдруг начинал репродуцироваться и вызывал заболевание.

Внешне это выглядело как ничем не объяснимое, не имеющее связи с заражением проявление болезни.

А дело все в том, что вирус уже присутствовал, хранился в организме и требовалась лишь помощь каких-то, скажем, канцерогенов, чтобы он заработал и привел к появлению опухоли. Передаваясь по наследству, ретровирусы в соответствии с законами Г. Менделя поражали не всех потомков, почему и общее число больных было сравнительно невелико.

Вирус СПИДа ведет себя как типичный экзогенный возбудитель. Им можно заразиться, он выделяется инфицированным человеком с некоторыми жидкостями организма. Как ему удалось так трансформироваться, сегодня еще не установлено. Возможно, он приобрел эти свойства в связи со сменой хозяина. Вирусологам известны подобные примеры или, строго говоря, не подобные, но позволяющие предполагать, что со сменой хозяина вирус свойства меняет.

В частности, вирус миксоматоза вызывает безобидные бородавки у южноамериканского джунглевого кролика и гибель 99 процентов инфицированных им европейских кроликов, относящихся к другому виду. Есть наблюдения и такого рода. При попадании возбудителя в полностью неиммунную популяцию, вирус, бывший до этого слабопатогенным, вдруг приобретает жестокую агрессивность. Например, корь для нас — сравнительно нетяжелое заболевание, по крайней мере, никак не смертельное. Но когда возбудитель попал на некоторые тихоокеанские острова, где корь никогда раньше не встречалась, он вызвал тяжелейшую эпидемию со множеством смертельных исходов.

Есть пример аналогичного усиления патогенности и в зоологии. В начале 50-х годов в Сибирь завезли с целью акклиматизации североамериканскую ондатру. В Омской области существует природно-очаговая болезнь — омская геморрагическая лихорадка, вирус которой циркулирует среди животных, в основном полевок, как говорится, испокон веку, и потому вызывает вполне безобидное легкое заболевание. Легко протекало оно и у заразившихся людей, местных жителей. У ондатры иммунитета к вирусу этой лихорадки не было, и зверьки стали массами отправляться в мир иной. Но все это было бы обычным, если бы вирус при циркуляции среди ондатр не приобрел новых свойств. А он вдруг приобрел и стал косить и хозяев-аборигенов (полевок). Прошло несколько десятилетий, прежде чем у ондатр

накопились защитные антитела и болезнь пошла на убыль.

Наконец, нельзя сбрасывать со счетов и тот факт, что только-только проникший в популяцию человека вирус СПИДа попал прежде всего в организм людей, ослабленных другими факторами. Не здесь рассматривать социальные условия, в результате которых к началу 80-х годов во многих странах мира пышным цветом расцвели наркомания и токсикомания. Не здесь обсуждать пагубное воздействие наркотических и ядовитых веществ на все системы организма, в том числе и иммунную. Но факт остается фактом — именно среди наркоманов вирус обрел наиболее питательную среду.

Было и еще одно условие, способствовавшее распространению СПИДа. Почему-то, попав в организм человека, он лучше всего себя чувствовал в клетках толстого кишечника. В его стенках возникает своеобразное депо-хранилище вируса, из которого вирус долго не исчезает. И это приводит к частому заражению лиц, ведущих извращенную половую жизнь — гомосексуалистов.

Итак, первые свои жертвы СПИД нашел среди наркоманов и гомосексуалистов. Но вскоре, пройдя несколько пассажей среди этих неиммунных и ослабленных лиц, приобрел способность поражать и тех, кто в таких пороках замечен не был. Начали болеть проститутки и лица, которым приходилось неоднократно переливать кровь — уже потому, что шансов заразиться у них больше. Ну, а затем вирус перекинулся и на все остальное население.

Сейчас, когда мы пишем эту главу, СПИД зарегистрирован уже, как мы говорили, в 130 странах, в том числе и в СССР. И в печати все чаще появляются заголовки, называющие СПИД «чумой XX века».

Насколько обоснованны это название, эти страхи, эта паника? И здесь уместно сказать, что человеческая психика — довольно странная штука. Например, в тех же США за год (в литературе нам попались данные только за 1984 год, но нет никаких оснований считать его каким-то особенным) умирает от болезней сердечно-сосудистой системы более 350 тысяч человек. Всего в четыре раза меньше погибает за год в автомобильных и авиационных катастрофах. Приближается к тремстам тысячам число жертв рака. Ну и что? Сократился ли выпуск автомобилей? Количество авиационных рейсов? Отказались ли люди от сигарет и алкоголя? Выделяет

ли правительство миллиарды долларов на профилактику всех этих смертей? Ничуть не бывало.

К СПИДу же внимание у всех болезненно-повышенное, хотя умирает от него в десятки раз меньше. Американские медики и биологи потребовали на борьбу с ним колоссальную сумму денег, общая величина которой не называется, но о размере которой можно судить хотя бы по тому, что из нее ровно один миллиард предназначен только на разъяснительную работу. И США в этом отношении не одиноки. В Великобритании уже отпущено на, говоря нашими терминами, санитарное просвещение 20 миллионов фунтов стерлингов.

Два предыдущих абзаца мы написали вовсе не для того, чтобы преуменьшить опасность, демобилизовать людей — читателей этой книги в деле защиты от поистине страшной напасти. Но, возможно, здесь будет уместна вот такая аналогия. При большинстве аварий и катастроф (например, наводнениях, пожарах и т. п.) прежде всего страдают и гибнут те, кто поддался панике, кто потерял способность поступать обдуманно, здраво. Ведь почти всегда есть пусть небольшая, пусть мизерная, но возможность спастись, сохранить жизнь. И люди выдержанные, спокойные, рассудительные находят эту возможность быстрее и пользуются ею чаще, чем поддавшиеся панике.

В полной мере это относится и к проблеме предохранения от СПИДа. Пусть не все зависит непосредственно от самого человека — допустим, при восполнении кровопотери могут влить кровь инфицированного донора, но эта вероятность в сотни, тысячи раз меньше, нежели возможность заражения при случайных половых контактах, особенно с жителями зарубежных государств. Если же учесть, что наше здравоохранение начало внедрять лабораторную диагностику СПИДа именно со станций и институтов переливания крови, что доноры — самые первые контингенты, подлежащие обязательному обследованию на СПИД, то получается: заразиться донорской кровью можно лишь чисто теоретически, инфицироваться же половым путем вполне реально и практически.

Все ли виды вирусов нам уже известны? Нет. Возможны ли в ближайшие годы открытия, подобные открытию СПИДа? Скорее всего невозможны. Хотя, естественно, полностью исключить этого нельзя. Особенно

учитывая все то, что мы говорили о вирусах и транспозонах.

Д. Голубев:

С большинством ваших положений я согласен, но кое-что хочу добавить.

Вы говорите, что в ближайшие годы невозможны открытия, подобные тому, что произошло со СПИДом. Даже с учетом сделанных оговорок чувствуется, что вы в это мало верите. Хочется спросить, а почему?

Разве появление новых вирусных инфекций такая уж большая редкость и все дело ограничивается только СПИДом? Отнюдь нет. Позвольте привести только некоторые примеры из самого недавнего прошлого.

1969 год. Нигерия. Госпиталь в никому доселе не известном местечке Ласса. Лихорадочные заболевания у медицинского персонала этого госпиталя, в большинстве случаев заканчивающиеся смертью. Из крови больных выделяется неизвестный ранее вирус, получивший название вирус Ласса. Кто он? Откуда взялся? Почему именно 1969 год стал датой рождения лихорадки Ласса? На большинство этих вопросов мы ответить не можем, хотя кое-что уже определенно известно.

Прежде всего установлено точно, что естественными хозяевами вируса являются многососковые крысы Mastomus natuliensis, от которых вирус может распространиться во внешнюю среду, главным образом через мочу. Кстати, резервуаром инфекции могут быть и обычные крысы (Rattus rattus) и обычные мыши (Mus minitoides). Вот вам и прямой путь к человеку, который может заражаться аэрозольно, пищевым путем, а также через объекты внешней среды, загрязненные экскретами больного. Возможно также проникновение вируса через поврежденную кожу.

Почему ничего этого мы не знали до 1969 года? Ведь речь идет об очень серьезном заболевании, когда число умерших среди заболевших (так называемая летальность) достигает 70 процентов (кстати, этот показатель более высок, чем при СПИДе). Нам остается только гадать обо всем этом, но пока что быть начеку, поскольку никто не гарантирован от широкого распространения этого заболевания. Лихорадка Ласса заняла прочное место среди особо опасных вирусных инфекций.

Другие аналогичные примеры. Вирус Марбург впервые выделен во время лабораторных вспышек в ФРГ и Югославии в 1967 году у лиц, работавших с тканями

зеленых мартышек, привезенных из Африки. Далее он начал передаваться от человека к человеку! У больных возникает тяжелая лихорадка, и 30 процентов гибнут.

1976 год — год рождения еще одного нового вирусного заболевания, геморрагической лихорадки Эбола. Место рождения — Судан и Заир. Источники инфекций в природе неизвестны.

Примеры можно продолжать. Недавно стали выделяться как самостоятельные вирусы так называемого комплекса Такарибе: возбудители боливийской и аргентинской геморрагических лихорадок (соответственно вирусы Мачупо и Хунин) и т. д.

Добавьте к этому сравнительно недавно появившееся выражение «вирус гепатита ни А ни В» и вспомните, что понятие медленные вирусы В. Сигурдссон впервые ввел в науку только в 1954 году, и станет бесспорным тот факт, что новые вирусные инфекции возникают постоянно. Во всяком случае, могут возникать. И СПИД тут отнюдь не исключение.

Почему все это происходит? Строго говоря, можно говорить о двух возможностях: 1) о появлении принципиально нового вируса, которого вообще в природе не было; 2) об изменении свойств уже существовавшего ранее возбудителя (или резком изменении условий его существования). Каждое из этих положений требует рассмотрения.

Откуда может взяться принципиально новый вирус? По законам научного детектива начнем расследование с себя. Не можем ли мы сами, ученые-вирусологи, запускать его в циркуляцию умышленно или случайно? В принципе можем. Передо мной лежит свежий оттиск статьи в канадском микробиологическом журнале, в котором описывается факт выделения в 1984 году от людей вирусов гриппа А, которые при тщательном анализе оказались... лабораторными образцами 1973 года, каким-то образом выпрыгнувшими из музейных ампул.

Есть более печальные примеры, когда возбудитель заболевания оказывается... вакцинным вирусом. Из самых добрых побуждений специалисты применяют его для профилактики болезней, а он... Впрочем, такие случаи, — а они известны в истории медицины — всегда не только печальны, но и трагичны; к вирусу СПИДа они не относятся: вакцины из него никто пока не сделал.

Не мог этот вирус и просто просочиться из лабора-

тории, поскольку его с трудом туда загоняют, и эти попытки впервые увенчались успехом лишь в 1983 году, когда Монтанье во Франции и Галло в США впервые выделили такой агент, в то время как болезнь активно проявилась уже в 1981 году.

Итак, если говорить о людях, то остается только одно: его сделали *специально.* По этому поводу я скажу кратко: не верю. И не из-за избыточной веры в человеческое благородство (дескать, кто мог пойти на такое!), а по существу. Во-первых, мне кажется невероятной сама методическая возможность искусственного производства совершенно нового вируса. По-моему, это выходит за рамки возможностей современной генной инженерии. А во-вторых, такие вещи должны доказывать те, кто об этом объявляет: у вирусологов также есть презумпция невиновности!

Мне лично кажется наиболее вероятным не только в случае СПИДа, а и в большинстве всех приведенных выше примеров — случайный мутационный характер преобразования циркулировавших ранее и являвшихся доселе безобидными вирусов. Вирус Ласса, например, наверняка существовал и до 1969 года и, по всей вероятности, в тех же многососковых крысах. Остается только гадать, что произошло и в каком именно гене этого агента в 1969 году, когда он впервые стал набрасываться на человека. Что это: чистая мутация или рекомбинации (или сочетание того и другого!)? Мы этого не знаем и вряд ли скоро выясним, так как нам не с чем сравнивать сегодняшние вирулентные образцы: «вчера» этот вирус не выделялся, и у нас нет сведений о природе его мирного предка.

Можно, конечно, предположить, что разбойник бесчинствовал и раньше, просто его не опознали. Не без этого! Собственно, теория природно-очаговых инфекций академика Е. Н. Павловского такие ситуации предусматривает. Жил себе вирус в своей экологической нише, циркулируя от грызунов к птицам, например, через клещей или других членистоногих, и ни один человек не знал о его существовании. Но вот человек проник в этот район, и вирус на него набросился. И произошло это в местечке Ласса, Мачупе или Хунин. Вот и появилась новая болезнь! А она вовсе не новая, просто у возбудителя не было ранее повода о себе заявить. И так может быть!

Такова, бесспорно, история вируса клещевого энце-

фалита, который, конечно же, обитал на Дальнем Востоке задолго до 1937 года, когда Л. А. Зильбер и его коллеги впервые выделили этого возбудителя. Просто в 30-е годы в тайгу пришло намного больше людей, чем раньше, и заболевания участились.

Со СПИДом произошло иначе. Если принять версию о его африканском и обезьяньем происхождении, то надо понять, как он перешел от обезьян к людям, как проник из Африки в США и как стал затем глобальным разбойником. Думается, что тут несколько разных причин. Одни из них касаются самого возбудителя, который, бесспорно, претерпел какие-то мутационные преобразования, в результате чего приобрел повышенную (и это мягко сказано!) вирулентность.

Ясно, что даже 10 лет тому назад такого количества заболеваний СПИДом не было. Усовершенствование лабораторной диагностики тут не виновато: такого количества заболеваний и смертей, которые несет с собой СПИД, нельзя было не заметить. Другая причина: облегчились условия его распространения. Изнанки цивилизации в виде сексуальной вседозволенности и наркомании существеннейшим образом повлияли на распространение инфекции, обеспечив условия почти экспериментальные, как будто нарочно созданные для того, чтобы облегчить перемещение этого агента из крови одного человека в кровь другого!

СПОРЫ О ГРИППЕ

ГЛАВА ДВЕНАДЦАТАЯ

МОЖНО ЛИ ПОБЕДИТЬ В ДИСКУССИИ?

Научные споры и дискуссии не только форма интересного и полезного времяпрепровождения, но и один из важных способов доказать истину. Правда, так было не всегда. История знает и другие случаи. Например, доктор В. Вильямс одним из первых описал желтую лихорадку в Гвинее. Но доктор А. Беннет с некоторыми деталями этого описания согласен не был. Однако вместо того, чтобы спорить, прибегая к научным аргументам, Беннет, вооружившись шпагой, отправился доказывать правду к Вильямсу домой. Последний, как оказалось, тоже был готов отстаивать свои убеждения с помощью оружия и без долгих разговоров всадил в грудь оппонента заряд картечи. Столь «плодотворная дискуссия» закончилась ничейным результатом: раненый Беннет все же нашел в себе силы проколоть Вильямса шпагой... Это факт, хотя и печальный.

В более поздние времена и в более знакомых нам условиях некоторые биологические споры заканчивались, хоть и без шпаг, но не менее трагично!

Сегодня споры приобрели более благопристойный характер, никто не только не хватается за шпагу, но даже и не всегда использует административную власть, чтобы доказать истину. И это, конечно, радует. Хотя несколько беспокоит другое: кто, как, каким документом подтвердит, что истина уже достигнута? Наблюдая и даже непосредственно участвуя во многих дискуссиях последних лет, авторы могли убедиться, что почти никогда ученые не признают свою точку зрения ошибочной... Это тоже факт, хотя и менее печальный.

Такое упорство (может, и упрямство?) грозит превра-

тить дискуссии в бесконечные словопрения, в которых может потонуть любая истина. Плохи любые крайности, но где же золотая середина? Призывы к благоразумию тут не помогут. Вот если бы удалось разработать некие критерии, позволяющие оценивать истинность гипотез. Но тут подстерегает другая опасность, споры о «бесспорности» критериев тоже могут затянуться до бесконечности...

Нам, лично нам — авторам этой книги — легче. Даже охрипнув от споров (а это тоже бесспорный факт!) и не найдя никакого компромисса по существу, мы имеем возможность не давать резюме в конце той или иной главы. Не ставить точку над i, не заключать, что единственно верной является одна, другая или третья точка зрения. Возможность сделать тот или иной вывод мы дадим читателю или... истории, которая когда-то же должна нас рассудить! Впрочем, все это только в тех случаях, когда мы действительно не сможем договориться, несмотря на все старания.

Итак, в этой главе мы будем рассуждать и спорить о гриппе, проблеме, хорошо знакомой и нам, по роду профессиональных занятий, и, к большому сожалению, всем читателям — по причинам, всем понятным и споров не вызывающим...

Начнем, естественно, с бесспорного, почти бесспорного, с того, что признается большинством специалистов, с его эпидемиологии.

...Грипп — самая массовая инфекционная болезнь нашего времени. Почти ежегодно по стране прокатываются его эпидемии, во время которых всего за 4—6 недель (для каждого конкретного города, в целом для страны этот срок в два-три раза больше) переболевает значительная часть населения. Сказать точнее, какая именно часть, мы не можем. Не потому, что не хотим, а потому, что не знаем. И никто этого не знает. Есть только приблизительные, основанные на достаточно сложных, но опосредованных методах, подсчеты.

Главная трудность при определении точного числа заболевших заключается в том, что под диагнозом «грипп», особенно в период эпидемий, регистрируют и многие другие острые респираторные заболевания (так называемые ОРЗ), отличить которые от истинного гриппа можно только с помощью длительных и дорогостоящих лабораторных исследований. Такие исследования, что вполне естественно, делаются в весьма ограниченном

количестве, то есть, хотя болеют многие миллионы человек, фактически обследуются единицы.

Конечно, сегодня уже можно поставить вопрос об обязательном обследовании всех респираторных больных. С трудом, но медицинская служба с этим заданием справилась бы. Однако по трезвому размышлению приходишь к выводу, что «овчинка не стоит выделки». Во-первых, такие анализы по-настоящему дороги, ведь в них используют развивающиеся куриные зародыши (по 36 копеек штука), причем для обследования одного человека нужно как минимум десяток куриных эмбрионов. Во-вторых, и это самое главное: результат анализа будет готов в самом лучшем случае через 4—6 суток. А то и через 2 недели. За это время человек выздоровеет и забудет про свою болезнь. Наконец, в-третьих, у нас есть надежные и эффективные лекарства от гриппа — ремантадин, дейтифорин, но они помогают только в первые часы, в крайнем случае — 1-й — 2-й день заболевания и поэтому для лечения лабораторное подтверждение диагноза ничего не даст.

Кроме того, даже если бы удалось установить, в каком проценте случаев в сумме всех ОРЗ имеет место истинный грипп, все равно общее количество заболевших будет неизвестно. Ведь в разработку берут только диагнозы, установленные врачами, а у нас около пятой части населения проживает в сельской местности, где до сих пор врачей не хватает и поэтому за медицинской помощью приходится обращаться к фельдшерам.

Есть и такой метод подсчета числа больных гриппом: сравнивают заболеваемость в год, когда эпидемия была, с годом, когда ее не было. Разницу относят за счет гриппа. Ошибка и при этом методе не исключена: так называемые банальные ОРЗ в период эпидемии существенно оживляются, ведь они поражают организмы, уже ослабленные гриппом.

Если принять во внимание эти оговорки и использовать все методы, то можно считать, что в год средней, обычной эпидемии, истинным гриппом в СССР переболевает примерно 15—16 миллионов человек. А в год необычной, не средней эпидемии? Видимо, раза в два-три больше. Прямо скажем, до настоящего времени, до тех пор, пока грипп так вольготно чувствует себя на нашей планете, подсчет с точностью «миллион туда, миллион сюда» всех вполне устраивает. Ведь речь идет о десятках миллионов больных, о сотнях миллионов потерянных

человеко-дней, о миллиардах рублей экономического ущерба.

Ну а как долго будет продолжаться это «пока»? Ведь уже не один десяток лет сотни специалистов и в нашей стране и во всех развитых государствах мира очень интенсивно и напряженно ищут возможность ограничить дань, взимаемую с нас гриппом. Да. Ищут. Но пока не нашли. И, по мнению ряда выдающихся вирусологов, с которым, правда, можно не соглашаться, в этом столетии, более того, простите за каламбур, даже в этом тысячелетии, не найдут.

В чем же дело? Почему медицине удалось полностью ликвидировать оспу, усмирить, взять под свой контроль многие другие массовые инфекции — чуму, полиомиелит, дифтерию, корь, а вот с гриппом справиться не удается?

Для начала надо вспомнить о том, что лежало в основе борьбы с названными выше инфекциями, что предопределило ее успех. Несмотря на то, что вызываются они разными возбудителями, разными не только по тонкому внутреннему строению, но относящимися даже к различным царствам (так, чуму и дифтерию вызывают бактерии, а корь и полиомиелит — вирусы), стратегия борьбы с ними была одинаковой — вакцинация.

Из ослабленного или убитого возбудителя готовят препарат, который при попадании в организм человека вызывает выработку специфической невосприимчивости — иммунитет. Конечно, на приготовление качественной вакцины уходят годы и десятилетия, но принцип именно таков. В ряде случаев иммунитет сразу оказывается стойким и долговечным, в других ситуациях вакцину приходится вводить неоднократно, но суть от этого не меняется.

Более полувека широко применяются вакцины из гриппозных вирусов. И живые, и убитые, а в последние годы — и расщепленные. Их готовят из отдельных составляющих вирион компонентов, при этом ответная реакция на прививку оказывается мягче, безболезненней. Прививаются ежегодно десятки миллионов человек, детей и взрослых. А заболеваемость?

А заболеваемость не только не снижается, но, наоборот, год от года даже растет. Правда, если бы население не вакцинировалось, она бы росла быстрее, с этим никто не спорит, ибо профилактический эффект вакцина все же оказывает. Просто он не настолько велик, чтобы

перекрыть темпы распространения гриппа, которым способствуют социально-бытовые изменения в жизни населения планеты.

Во всем мире происходит стремительный рост численности горожан, а надо ли доказывать, что шансов заразиться самому и успешно заразить несколько десятков окружающих у городского жителя значительно больше, чем у сельского. Все больше специализируется и квалифицируется труд, и вот уже становятся обычными цеха, в которых сотни человек сидят рядом друг с другом. Достаточно появиться в таком цехе одному больному, и вспышку не предупредить. А насколько сильнее загрязнен теперь воздух и на производстве и дома. И если раньше, чтобы заразиться, нужно было, предположим, вдохнуть сто тысяч вирионов, то сейчас, когда поверхность дыхательного тракта повреждена пылинками и различными газами, хватит уже тысячи.

Кроме того, есть масса других факторов (курение, гиподинамия, увеличение продолжительности жизни), благодаря которым заболеваемость ОРЗ и гриппом растет, несмотря на все усилия научной и практической медицины. Так вот, если бы не вакцинация, количество больных, а также число осложнений и вообще тяжелых случаев было бы на 10—15 процентов больше. Учитывая же масштабность заболеваемости, эти 10—15 процентов оборачиваются не одним миллионом оставшихся здоровыми людей.

Здесь уместно обсудить вопрос о том, почему же весь комплекс гриппозных вакцин, а их сегодня применяется не менее пяти (для лиц разного возраста и исходного состояния здоровья), все же не дает эффекта, сравнимого с полученным при других инфекциях?

Дело прежде всего в том, что грипп вызывается не одним возбудителем, который в обозримый исторический период практически не меняется, а минимум пятью подтипами вирусов гриппа А и вирусами гриппа В и С. В силу же уникальных особенностей структуры вириона, каждый из пяти подтипов постоянно, практически ежегодно в определенной степени изменяется. Не только у нас в стране, но и во всем мире вакцина готовится не из того варианта, который вызовет эпидемию, а из того, который вызвал ее в предыдущем году.

Важно и другое. И в ответ на прививку, и в ответ на перенесенное заболевание в организме вырабатывается

иммунитет только к определенному возбудителю, а они, как известно, постоянно меняются.

Все это и является основанием для пессимистического прогноза в отношении возможностей вакцинопрофилактики гриппа. Из них первая, видимо, в ближайшее время коррекции подвергнута не будет: вмешиваться в иммунную систему организма человека довольно опасно, последствия могут оказаться непредсказуемыми. Следовательно, чтобы хоть как-то приблизить проблему к решению, основные усилия ученые сосредоточили на установлении закономерностей в изменении антигенной структуры вирусов гриппа А, то есть во многом на проблеме происхождения пандемических штаммов.

Надо ли объяснять этот термин — пандемический? Обязательно, поскольку не только дилетанты, но даже узкие специалисты не имеют однозначного толкования. Например, один из корифеев эпидемиологии — Л. В. Громашевский пандемией называет «необычно сильную эпидемию, значительно превосходящую по своей интенсивности эпидемии, обычные для данной болезни, данной местности и данных исторических условий». Однако в последние годы (а определение Громашевского относится еще к довоенному периоду) утвердилось другое понимание пандемии как состояния, при котором заразная болезнь распространяется на многие страны или (есть и такое толкование) на несколько континентов.

Признаться, первая формулировка более по душе, хотя отсутствие каких бы то ни было конкретных критериев смущает. Видимо, потому, что она не конкретно, но тем не менее объективно оценивает ситуацию, привязывая ее и к местности и к данным историческим условиям.

Вообще при количественной оценке заболеваемости гриппом различают следующие уровни: спорадический — единичные случаи; сезонный ординар — уровень заболеваемости, характерный для того или иного сезона (лето, зима...), который определяется как среднее арифметическое за ряд неэпидемических лет; эпидемия — массовая заболеваемость, превышающая сезонный ординар в несколько раз (для гриппа в 4 раза). Ну и уже упоминавшаяся пандемия, которая называется так не столько из-за числа заболеваний в том или ином городе или даже стране, сколько потому, что распространяется на несколько стран и континентов.

Нужно сказать, что любой эпидемический процесс

отражает взаимоотношения, возникающие в системе «человеческая популяция — вирусная популяция». Именно так и только так: эпидемический процесс в отличие от инфекционного — это обязательно столкновение популяций. Взаимоотношения в системе зависят от множества различных факторов, которые обусловлены «качеством» обоих сочленов системы. Как элементарный пример, можно привести ситуацию, когда один и тот же вирус попадает в два внешне одинаковых коллектива: в обычную школу и специальную, для глухонемых детей. Являясь возбудителем респираторной инфекции и передаваясь от больного здоровому воздушно-капельным путем, вирус в первой школе вызовет рост заболеваемости, а во второй нет; не будет работать механизм передачи.

По-разному будет развиваться эпидемический процесс и в зависимости от того, насколько иммунна популяция, какой степени «агрессивности» вирус в нее попал. И ничего парадоксального не видят специалисты в том, что иногда даже весьма вирулентный возбудитель не вызывает заболеваемости, а «слабенький» вирус становится причиной настоящей эпидемии.

Вообще эпидемиология — очень интересная наука, и ей посвящено немало популярных книг, поэтому сейчас, лишь упоминая о ее проблемах, невозможно не скатиться до схематизма, до скороговорки. Однако избежать такого разговора тоже нельзя. В частности, объясняя термин «пандемия».

Есть несколько заразных болезней, по отношению к которым общепринято употребление эпитета «пандемия»: чума, натуральная оспа, холера, грипп... Но, по зрелому размышлению, надо или отказать им всем, кроме гриппа, в этом определении, или для гриппа придумать какое-то другое. Судите сами. Чума. К ней у людей высокая восприимчивость, распространяют бактерии блохи, хозяином возбудителя в природе являются многие грызуны, в том числе и крысы. На кораблях крысы перебираются не только из страны в страну, но и с континента на континент, и чума охватывает многие страны и части света. Пандемия? Похоже, что пандемия. Когда большинство населения вымрет или приобретет иммунитет, заболеваемость сама по себе прекратится. А через 30—50 лет может возникнуть вновь.

А грипп? Привезут вирусы гриппа авиапассажиры из Гонконга в Норвегию или не привезут, переболеет

какое-нибудь изолированное племя амазонских индейцев или не переболеет, но через какое-то определенное число лет вирус гриппа одного подтипа повсюду исчезнет, и на его место откуда-то придет другой. Помогут ему люди распространиться — будет пандемия. Но даже если, предположим на минутку, не помогут, все равно вирус обязательно будет заменен следующим.

Здесь же мы вынуждены подчеркнуть: все пандемические (по общепринятым представлениям) инфекции — и чума, и холера, и натуральная оспа, и желтая лихорадка, и сыпной тиф — распространялись по многим странам и континентам только вместе и даже только благодаря «помощи» человека.

Везли из Африки в Америку рабов — вместе с ними привезли желтую лихорадку, плавали и терпели крушение корабли — выплывавшие крысы «одаривали» местных жителей чумой. Ходили за тысячи верст паломники поклоняться святым местам и распространяли по пути холеру. Во время войн и стихийных бедствий широко рассеивался по земле сыпной тиф.

Проходили годы, десятилетия. Люди забывали о грозной пандемии, но накапливался «горючий материал» — неиммунные лица, и при стечении благоприятных обстоятельств все могло повториться. Но могло и не повториться. При гриппе же было не так. Во-первых, распространение его в виде пандемии даже и в наше время мало зависит от помощи человека.

Так, в конце 50-х годов ученые практически одновременно обнаруживали новые вирусы (пандемические и дрейфовые варианты), например, в Индии и Африке. То есть создается впечатление, что они одновременно появились в разных местах. Другой разговор, что где-то живет больше людей и заболеваемость оказалась более заметной, а где-то меньше, и в колокола там не ударили. Ну и во-вторых — самое главное: имеет место четко документированная смена одного вируса другим, чего не наблюдается ни при какой другой из изученных инфекций.

А откуда берутся эти новые, долгое время отсутствовавшие в популяции человека возбудители? Если говорить о чуме, холере и других пандемических инфекциях, то там все ясно: от одной пандемии до другой возбудитель хранится в природном резервуаре (очаге) или среди достаточно ограниченного контингента людей на более или менее изолированной территории. Важны здесь

два момента: в природном очаге возбудитель может циркулировать практически вечно и переходить на человека лишь тогда, когда около канала выноса оказываются неиммунные люди. Для всех пандемических инфекций найдены естественные хозяева (крысы и другие грызуны для чумы, моллюски и лягушки для холерного вибриона, вши для сыпнотифозных риккетсий) или местности, на территории которых, например, вирус оспы постоянно циркулировал среди людей.

С гриппом все не так. Никто не может обнаружить ни природного резервуара, ни естественных хозяев, ни каналы выноса... Не требуется даже поколения восприимчивых людей. В частности, когда в 1977 году после 20-летнего отсутствия в активную циркуляцию вернулся вирус гриппа A1, коллективный иммунитет к нему был.

Так что же такое пандемический штамм? Чем он отличается от эпидемического или спорадического? Вопросы не простые, а ответы на них еще труднее. Потому что здесь, как и в теории относительности, приходится оперировать понятиями, не очень привычными для неспециалиста: суммой, состоящей из двух слагаемых — осязаемой частицы — вириона и неосязаемой — времени. Поясним опять на том же случае с вирусом A1. В 1947 и 1977 годах, при его первом для периодов циркуляции появлении, он был пандемическим, в 1948—1956 годах и с 1977 года по настоящее время (если только до выхода книги не появится новый) — эпидемическим, а во все иные годы — спорадическим. То есть практически один и тот же вирус (с небольшими вариациями в составе) может выступать и как пандемический, и как эпидемический, и как спорадический. Каким образом? Чтобы разобраться в этой главнейшей загадке гриппа, совершим небольшой экскурс в историю.

...Итак, впервые от людей вирус гриппа был выделен на хорьках в 1933 году в Англии в лаборатории профессора К. Эндрюса.

В работе участвовали два его помощника — В. Смит и П. Лейдлоу, причем этот первый вирус был выделен от одного из них, от В. Смита. Именно поэтому самый первый выделенный штамм был назван по имени этого человека — A/WS.

Хотя грипп был известен многие века, но кто его истинный возбудитель, установили только в начале 30-х годов. До этого самые разнообразные микроорганизмы обвиняли в причастности к этой инфекции. Осо-

бенно сильно досталось гемоглобинофильной палочке Р. Пфейффера, которую даже называли бактерией инфлюэнцы, то есть гриппа.

Это получило отражение в художественной литературе. Помните, когда героиня «Пигмалиона» Бернарда Шоу Элиза Дулитл рассказывала о том, что ее тетушка заразилась и умерла от инфлюэнцы, она, бесспорно, имела в виду именно эту палочку.

Но не будем ставить ей это в вину и вернемся к нашей истории, вернее, к истории изучения гриппа.

Первые штаммы вируса гриппа, выделенные от людей, получили наименование А0 (А-ноль). Индексом А0 обозначили все вирусы, выделенные от людей на протяжении всех тридцатых годов.

Кстати, одни из самых первых выделений вирусов гриппа в мире после С. Эндрюса сделали советские ученые: Л. А. Зильбер в Москве в 1934—1935 годах и А. А. Смородинцев в Ленинграде в 1936 году. С тех пор Смородинцев уже не расставался с этим вирусом буквально до самого дня своей смерти — 6 августа 1986 года, посвятив гриппу ровно полвека. Вслед за Эндрюсом он вошел в плеяду самых крупных гриппологов мира. Об этом, в частности, пишет выдающийся американский ученый Э. Килбурн в своей книге «Вирусы гриппа и грипп», вышедшей на русском языке в 1978 году. Это важно отметить, поскольку признание приоритетов советских ученых в той или иной отрасли знаний — далеко не самая яркая черта американских да и других западных ученых. К сожалению, это так. И тем отрадней это исключение. Не забудем, что Смородинцев был почетным членом Нью-Йоркской академии наук.

...Безраздельное господство вирусов А0 продолжалось до 1947 года, когда на смену им пришли вирусы А1. Хотя, если уж быть точными, то не до 1947, а до 1940, когда был выделен вирус гриппа В и стало ясно, что у вирусов гриппа есть по крайней мере два существенно отличающихся друг от друга варианта, так называемых серотипа. Ну а если уж быть совсем точными, то надо добавить, что в 1947 году был открыт и третий серотип, вирусы гриппа С, а в 1952 году — четвертый серотип, вирус гриппа Д. Правда, последний числился за гриппом недолго и затем был перемещен из семейства ортомиксовирусов, куда входят только вирусы гриппа человека и животных, в другое семейство — парамиксовирусов, поскольку оказался... вирусом парагриппа.

Упомянули же мы об этом казусе как об отличной иллюстрации к положению о том, что количество вариантов вируса гриппа не безгранично. Казалось: 1933 год — открытие серотипа А, 1940 — В, 1947 — С, 1952 — Д и так далее. Возникли опасения, что букв в алфавите не хватит! Но не тут-то было: более трех серотипов вирусов гриппа не удалось открыть по сей день.

Итак, вот хронология появления новых вирусов: возбудители гриппа А0 циркулировали среди людей и выделялись от них с 1933 по 1947 год. В 1947-м появились и стали повсеместно выделяться несколько другие вирусы. Они были не такие, как вирусы гриппа В, но все же явно не А0. Поэтому в отличие от В их стали называть не другим серотипом, а другим сероподтипом серотипа А.

Следующая смена сероподтипов состоялась в 1957 году, когда вирус А0 заменил вирус сероподтипа А2, так называемый сингапурский грипп. Затем в 1968 году на вахту встал вирус гриппа А3, гонконгский, а в 1977 году — вновь А1. При этом, как уже упоминалось выше, каждый новый сероподтип за короткое время, не более чем за год, практически полностью вытеснял предыдущий, который неизвестно куда девался. Хотя здесь есть и одно исключение.

Вирус гриппа А1 действительно вытеснил А0 в 1947—1949 годах, А2 — то же самое сделал с вирусами А1 в 1957—1958-м, А3 — с вирусами А2 в 1968—1969 годах. Но вирус А1, вернувшийся в 1977 году к активной циркуляции неизвестно откуда, отнюдь не вытеснил вирус А3, а великолепно сосуществует с ним уже более 10 лет. Ну и еще одно весьма спорное исключение (спорное с точки зрения одного из соавторов — Вл. Солоухина, но являющееся краеугольным камнем личной научной концепции Д. Голубева), заключающееся в том, что никто никого не вытесняет, никто никуда не проваливается, а эти вирусы постоянно и одновременно пребывают в некоей смеси. Этакая разновидность закона сохранения материи и энергии на модели вирусов гриппа.

Но поскольку мы договорились сперва рассказывать о бесспорном, то об авторских разногласиях пока забудем, скажем еще об одной особенности гриппозных возбудителей — их способности претерпевать не только большие скачки в изменении структуры: от А0, например, к А1, от А1 к А2, но и гораздо меньшие, называемые, в отличие от первых (шифта), дрейфовыми.

Термин дрейф ввел в науку выдающийся австралийский вирусолог и иммунолог нобелевский лауреат Ф. Бернет в 1955 году. Так он назвал явление постоянного изменения свойств вирусов гриппа внутри своего сероподтипа: А0 — с 1933 по 1947 год, А1 — с 1947 по 1957 год и с 1977 года по настоящее время, А2 — с 1957 по 1968 год и А3 — с 1968 года также по настоящее время. Ведь практически каждый год-два вирусы данного сероподтипа меняются, точнее, меняется структура и так называемый антигенный профиль их поверхностных белков — гемагглютинина и нейраминидазы.

Вирусы А0 (WS)33, А0 (Porto—Rico)34, А0 (Ленинград) 36 и т. д. — это все дрейфовые варианты, в чем-то отличные друг от друга, но тем не менее не выходящие за рамки своего сероподтипа. Дрейф не может превратить, например, А1 в А2, А2 в А3 или А3 в А1. В отличие от этого шифт — это большие изменения в структуре гемагглютининов или нейраминидаз. Слово «шифт» означает «скачок», качественное преобразование одного сероподтипа в другой. Шифтовые отличия как раз и характеризуют разные сероподтипы.

Хрестоматийное учение о вирусах гриппа немыслимо без этих важных понятий. Именно они делают проблему изменчивости вируса гриппа уникальной, поскольку никакой другой вирус столь активно не изменяется... Сюда надо добавить еще понятие о бесспорных и спорных шифтах. Бесспорный шифт имел место в 1957 году, когда в циркуляцию вступил вирус так называемого «сингапурского» гриппа, у которого структура поверхностных белков (антигенов) обозначается формулой H2N2 (H2 — гемагглютинин второго сероподтипа, N2 — нейраминидаза второго сероподтипа) в отличие от вирусов А1 с формулой H1N1. Также бесспорный шифт, хотя и только по одному антигену, произошел в 1968 году, когда на эпидемиологическую арену вышел вирус А/Гонконг с антигенной структурой H3N2. Наконец, в 1977 году вместо (а точнее — плюс) к вирусам А/Гонконг H3N2 возвратились в циркуляцию вирусы А (H1N1).

Спорным же является характер отличий между вирусами А0 (H0N1), «свиными» вирусами гриппа (их формула обозначается следующим образом — HSW1N1) и вирусами А1(H1N1) — в узком понимании этого названия, то есть вирусами, которые были ответственны за эпидемии в период между 1918 и 1957 годом. До 1981 года все эти три вируса считались самостоятельными подти-

пами, и это было, по нашему обоюдному мнению, более правильно, чем теперь, когда согласно классификации комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения их объединили в один сероподтип.

На заседании комитета экспертов, которое состоялось в Женеве в 1981 году, один из авторов книги, Д. Голубев, выразил протест против предполагаемой реформы номенклатуры. Протест был подписан А. А. Смородинцевым — директором Института гриппа Министерства здравоохранения СССР, а также профессором Т. Л. Лузяниной — заведующей отделом того же института. Правда, несмотря на столь солидные звания авторов, большинством голосов комитет протест отверг.

В самом начале главы мы уже писали, что сейчас споры приобрели более благопристойный характер — с работы, по крайней мере, научных оппонентов не выгоняют. Однако и добиться согласия, признать правой другую точку зрения удается очень и очень редко, если и вообще удается. И вот конкретный пример: хотя весь комитет экспертов единодушно отверг протест ленинградских ученых, это не поколебало их уверенности в своей правоте. Более того, ни капельки не охладило желания отстаивать свою точку зрения. В частности, перед читателями этой книги и перед историей, которая, бесспорно, когда-нибудь да разберется, кто же в конце концов прав. Но если для истории и специальных журналов у авторов протеста есть и специальные аргументы, то для вас, уважаемые читатели, приведем аргумент не очень мудреный, но наглядный.

Во всех популярных статьях и книгах постоянно упоминается о том, что пандемия «испанки» в 1918—1920 годах унесла больше человеческих жизней, чем вся первая мировая война, свыше 20 миллионов человек!

Давно уже считается общепризнанным, что возбудителями этой страшной пандемии были так называемые «свиные» вирусы гриппа, заметим, что в 1931 году американский ученый-вирусолог Р. Шоуп выделил вирус гриппа такой характеристики от свиней. Хорошо известно, что эти вирусы поначалу никак не связывали с человеческим гриппом, и именно поэтому выше мы назвали первооткрывателем вирусов гриппа людей не Шоупа, а Эндрюса. И только позднее с помощью специальных исследований установили, что именно эти вирусы и были возбудителями «испанки», а... потом перекочевали в свиней...

Грипп 1918—1920 годов остался в памяти человечества как нечто совершенно ужасное, сравнимое с войной или эпидемиями чумы средневекового масштаба. Пандемический цикл «свиного» гриппа продолжался, по-видимому, 11 лет с 1918 по 1929 год, то есть следующий пандемический цикл — A0(H0N1) — начался еще до открытия Эндрюса. Иными словами, от Смита был выделен не пандемический вирус, и это стало ясно довольно скоро. Никто и никогда не считал и не называл штамм A/WS пандемическим. Это типичный дрейфовый вариант данного сероподтипа, отличающийся по свойствам от своего неизвестного прародителя 1929 года рождения, когда вирусы гриппа от людей еще не выделяли.

Эра периода A0 тянулась целых 18 лет, до 1947 года... И затем еще 10 лет продолжался период вируса A1 (H1N1).

Итак, с 1918 по 1957 год, то есть в течение 39 лет, на земле происходили применительно к гриппу, прямо скажем, весьма неоднозначные события: страшная пандемия «испанки», бурей пронесшаяся в течение 2—3 лет, затем 36-летняя эпоха «обычного» гриппа с более или менее выраженными эпидемическими волнами. Эти волны крайне неприятны, вызывают массу отрицательных явлений, что об этом говорить лишний раз? Но, согласитесь, что все это не идет ни в какое сравнение с событиями 1918—1920 годов, о которых писали в газетах только одной страны — Испании, поскольку она была нейтральной в первой мировой войне (отсюда и название — «испанка»).

Ну а раз так, можно ли называть одинаково вирусы, ответственные за столь разные эпидемиологические события, как это записано в решении комитета экспертов ВОЗ об объединении «свиных» вирусов, A0(H0N1) и A1 (H1N1) в один сероподтип H1N1? Представьте себя на месте большого медицинского начальника, которому после 1981 года сообщают о том, что в стране началась эпидемия (а может быть, даже пандемия?!) гриппа A(H1N1). Как бы вы прореагировали на это сообщение? Видимо, уточнив прежде всего, а какие именно вирусы A (H1N1) выделяются?

Одно дело A (H1N1) в своем старом значении (вирусы A1 1947—1957 или 1977—1986 годов), совсем другое — вирусы A0, которые с 1947 года эпидемий не вызывали и иммунитета к которым почти ни у кого нет. И уже совсем скверно, если под этим обобщенным термином

скрываются «свиные» вирусы, встреча с которыми может быть просто ужасной. Стоит ли считать классификацию хорошей, если она требует столь важных уточнений?

От чего зависит, будет в том или ином году пандемия или эпидемия? Прежде всего и больше всего от того, начнет ли циркуляцию новый вирус или почти такой, который вызвал заболеваемость в предыдущие годы. Если совсем новый — будет пандемия, если не совсем новый — эпидемия. Но ведь это фактически один и тот же возбудитель, только постаревший на год-два-пять-десять. Как правило, каждые 9—11 лет на смену одному подтипу приходит другой, и он сперва обусловливает пандемию, потом «стареет» и, в свою очередь, заменяется новым.

Продолжительность циркуляции одного и того же вируса, вот эти самые 9—11 лет, называется пандемическим периодом, а вспышки заболеваемости внутри такого периода (обычно их бывает три помимо первой) — эпидемиями. А если учесть, что каждые 2—3 года эпидемии вызывает вирус гриппа В, то болеем мы гриппом почти ежегодно.

Сроки начала пандемий гриппа А в конце прошлого и в этом веке такие: 1889, 1900, 1918, 1929—1930, 1947, 1957, 1968 и 1977.

Из этого перечня следует, что 9—11 лет — это один вид временного интервала между пандемиями, другой вид интервалов — 18 лет. Но это частность. А вот почему вообще существует такая периодичность? Почему, скажем, 11 лет, а не 5 или 7?

По этому поводу есть стройная гипотеза выдающегося советского ученого-энциклопедиста А. Л. Чижевского (1897—1964), который увязывал этот срок с периодической активностью Солнца.

О Чижевском и его учении мы писать не будем. Во-первых, потому, что это увело бы нас далеко в сторону. Во-вторых, потому, что в последние годы вышло несколько книг и десятки статей как самого Чижевского, так и о нем, и повторяться не имеет смысла. Скажем лишь, что, несмотря на очевидность выявленной Чижевским закономерности, до сих пор не удалось расшифровать механизмы, с помощью которых Солнце управляет гриппозными пандемиями. Ниже при обсуждении собственной гипотезы Вл. Солоухина один из возможных механизмов будет назван, но выведен он «на кончике пера»,

исходя практически только из логического осмысления известных фактов и экспериментально не подтвержден. (Правда, никто и не пытался это сделать.)

Сегодня у гипотезы А. Л. Чижевского, по-видимому, нет открытых противников. Все признают, что в ней есть рациональное зерно. Представляется весьма вероятным возникновение этаких «мутационных бурь» во всей живой природе от вирусов, бактерий и мух дрозофил до слонов и людей под влиянием солнечной активности. Просто на вирусах это четче и очевидней проявляется. Очень может быть, что загадочные 11 лет имеют связь с циклами активности Солнца. Просто глубокого анализа этих связей еще не было.

И вообще у гриппа А много загадок, много не только неясного, но и того, что невозможно предвидеть. По аналогии с экзаменами оправданно такое сравнение: как вопросы, задаваемые студенту, свидетельствуют об уровне знаний и интеллекте экзаменатора, так и направление исследований характеризует багаж исследователя. Так вот, о многих направлениях мы, похоже, еще и не догадываемся, а о некоторых догадываемся, но не знаем, как проводить.

Например, в отличие от многих других вирусных возбудителей инфекционных заболеваний человека, вирусы гриппа А очень широко циркулируют среди диких и домашних животных, относящихся к различным таксономическим группам. По крайней мере, их находили (иногда — непосредственно вирусы, иногда — антитела к ним) у большинства водоплавающих птиц — от чаек и крачек Арктики до пингвинов Антарктиды, у очень многих млекопитающих — от китов и морских котиков до лошадей, свиней, кошек и собак. Находили вирусы у круглых червей, рыб, комаров... Знакомясь с литературой, приходишь к убеждению, что, пожалуй, не находили только у таких животных, у которых не искали.

Первый спор, причем не только между нами, авторами, но и между специалистами вообще, начинается именно с этого вопроса: каковы взаимоотношения между вирусами столь разного происхождения?

Комитет экспертов по гриппу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1981 году официально признал, что все вирусы гриппа А совершенно равноправны между собой. Это нашло свое отражение в сплошной нумерации каждого из поверхностных антигенов — гемагглютининов и нейраминидаз — без всякого дополнитель-

ного обозначения принадлежности к организму хозяина. И если до этого без буквенного индекса употреблялись только антигены «человеческого» гриппа, а все остальные имели дополнительные обозначения — av — птица, eq — лошадь, sw — свинья, то теперь с непривычки не сразу и поймешь, о чем идет речь, увидев, например, антигенную формулу — H5N9. Сегодня официально эта точка зрения принята. Напомним, однако, что по поводу вирусов H1N1 остались разногласия...

Стоит пояснить, почему эксперты объединили единой нумерацией все вирусы гриппа, независимо от того, кого они поражают — человека, птиц, млекопитающих...

Мотивировка такова. Все эти вирусы, безусловно, произошли от одного корня, а корень так же, безусловно, находился не в человеческой популяции, а в дикой природе. Во-первых, различия между подтипами в принципе затрагивают не сущность вириона, а лишь его отношение к хозяину. Но это отношение оказывается далеко не абсолютным и не стоит больших трудов его изменить. Причем не только в лаборатории, изощренными воздействиями, иногда это происходит и в обычных природных условиях. По крайней мере, вирусы, до недавнего времени бывшие «чисто человеческими», во множестве обнаруживают не только у домашних птиц и собак (ну ладно, хозяин наградил), но даже у диких ворон и чаек.

С другой стороны, и у людей находят (правда, как правило, заболевания они не вызывают, либо протекает оно легко) вирусы, которые по старой классификации относятся к вирусам животных: лошадей, индюка, свиней. Находят и более экзотические. Так что основания у экспертов были.

Но очень ли важно знать: близкие родственники вирусы гриппа А человека и животных или не очень? И каков «привкус» у этого интереса — чисто научный или практический? Знать это очень важно, а интерес, несомненно, распространяется и на теорию и на практику. Ведь, как мы уже успели сказать и подтвердим в дальнейшем, ученые не знают, откуда берутся пандемические вирусы, не знают, когда они появятся. Следовательно, не могут прогнозировать самое главное — приготовление вакцины. Возникают и, мягко говоря, трудности с планированием научных исследований: надо ли изучать многочисленные вирусы гриппа животных или ограничиться только теми, что выделяются от человека.

Если правы эксперты ВОЗ, если все вирусы гриппа

родные братья, надо развивать (то есть тратить большие средства, вовлекать кадры) исследования по экологии возбудителя. Если же все эти птицы, комары и свиньи ни при чем, это принципиально меняет дело. Именно дело: конкретные исследования и организацию защиты от заболеваний. Высока и экономическая стоимость дилеммы: каждый случай заболевания гриппом взрослого работающего в сфере материального производства человека обходится государству примерно в 120 рублей, ребенка до 10—12 лет — в 50 рублей. Умножьте эти рубли на миллионы случаев...

Далее перейдем к дискуссии.

Вл. Солоухин:

Академики В. М. Жданов и Д. К. Львов считают, что все пандемические вирусы возникли за счет рекомбинации между вирусами гриппа человека и животных. Кстати, именно поэтому комитет экспертов ВОЗ и позволил себе выстроить все вирусы гриппа — и человека и животных — в один ряд. Именно это основа *зооантропонозной* концепции происхождения пандемических штаммов вируса гриппа, которую вы, как я знаю, совершенно не разделяете.

Д. Голубев:

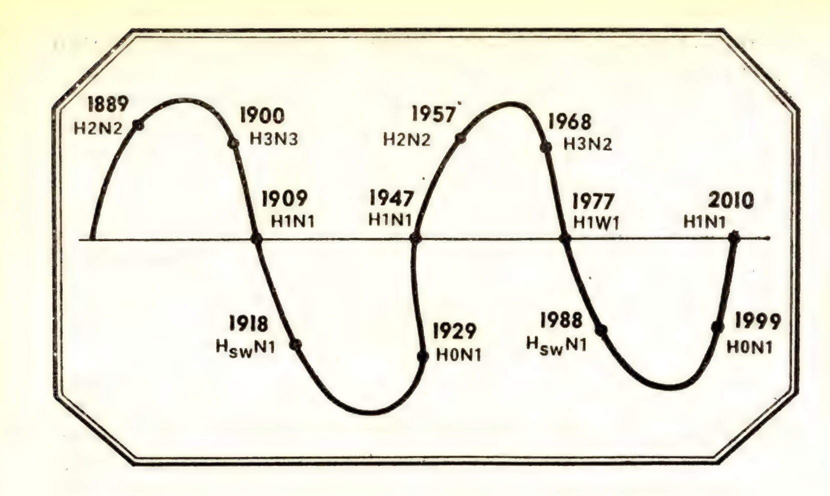
Совершенно верно. И раз уж вы привели в качестве сторонников зооантропонозной концепции двух известнейших советских ученых — академиков Жданова и Львова, то, должен заметить, что в своей приверженности антропонозной концепции я тоже не одинок. Моими единомышленниками являются академики А. А. Смородинцев и В. Д. Беляков, который...

Вл. Солоухин: ...является автором теории саморегуляции эпидемического процесса, согласно которой...

Д. Голубев: ...грипп не может, да, да, именно *не может* быть зооантропонозом... Впрочем, я вас недослушал. А какова ваша концепция, изменилась ли она с начала 70-х годов, когда вы ее впервые излагали в нашем институте на заседании дискуссионного клуба...

Вл. Солоухин:

И да, и нет. Суть этой гипотезы, как и в 1973 году, состоит в том, что грипп относится к природно-очаговым инфекциям, при которых человеческая популяция является лишь одним из звеньев в цепи циркуляции вирусов. Причем не главным! В природе есть резервуар вирусов гриппа — не только «человеческих», а вообще всех, который географически расположен в Арктике, в водах мо-



рей Северного Ледовитого океана, а биологически связан с обитающими здесь живыми существами. Моря на севере населены довольно густо, там десятки тысяч видов, живущих как на дне, так и в воде. Каждый подтип вирусов гриппа очень строго ассоциирован с одним или несколькими близкородственными видами гидробионтов.

В силу причин, обусловленных в том числе и изменением активности Солнца, на земном шаре вообще, но прежде всего в полярных областях, по крайней мере, в Арктике, наблюдается довольно резкая смена гидробиологического режима с периодичностью в 30—35 лет — так называемый цикл Брюкнера. Метеорологи считают, что один из них — циклональный, другой — антициклональный. Но в быту их называют проще — теплый и холодный.

Меняется не только направление ветра, но и атмосферное давление, и площадь ледового покрова, толщина льда, соленость воды, насыщаемость кислородом и другие параметры. Следом за этими гидрологическими изменениями идут биологические: одни виды гидробионтов угнетаются, другие, наоборот, начинают процветать. И если с ними действительно связаны те или иные подтипы вирусов гриппа А, то и они, как на качелях, то взлетают вверх, то надолго исчезают из циркуляции.

Если на графике изменений гидробиологического режима, например, лучше других изученного Баренцева

моря, нанести годы появления пандемий, получается очень интересная картина.

Из рисунка видно, что вирусы с нейраминидазой второго сероподтипа (N2) (бывшие азиатский или гонконгский) циркулировали в годы, когда был холодный цикл Брюкнера, с нейраминидазой N1 — «испанка» и A0 — в годы теплого цикла, а вот вирус A1 (H1N1) — в моменты, когда климат был переходным. И это, возможно, объясняет, почему именно A1 приходит на Землю в два раза чаще четырех остальных, ведь и переходный режим бывает в два раза чаще, чем холодный или теплый.

Из графика можно сделать и еще один, чрезвычайно важный вывод, который не может не радовать всех нас: как ученых и как пациентов. Вывод о том, что к сегодняшнему дню все пандемические варианты нам уже знакомы или более наукообразно: набор пандемических вирусов в природе ограничен и состоит из пяти подтипов вируса гриппа А.

Что вы скажете?

Д. Голубев:

Ну хотя бы то, что вы не укладываетесь в «принцип Оккама».

Вл. Солоухин:

Чтобы судить об этом, надо рассказать читателям об авторе этого принципа и о нем самом.

Средневековый (родился около 1285, умер в 1349 году) английский философ, логик и церковно-политический писатель У. Оккам сформулировал афоризм: «Сущность не следует умножать без необходимости». Это можно перефразировать и так: если что-то в природе можно объяснить просто и сложно, то правильным всегда будет первое объяснение — природа экономна и выбирает более простые, а потому и более надежные пути.

Другой разговор, что в ряде случаев невозможно что-то объяснить просто, не видно простых путей, а потому приходится прибегать к сложным. Но ведь любое сложное можно еще усложнить, так что по меньшей мере одна сторона критерия выдерживается.

Нет и прямой зависимости между простотой и надежностью. Известно сколько угодно сложных систем, которые тем не менее надежны, поскольку природа для этого может использовать различные варианты ухищрений. В одном случае это повышение надежности отдельных элементов системы, в другом — увеличение числа этих

элементов до такой степени, что отказ даже значительного числа их не нарушит функционирования. В каких-то ситуациях надежность повышается за счет создания наряду с основными элементами или механизмами еще и резервных, включающихся в работу в экстремальных условиях. Теория надежности систем, в том числе и биологических, сейчас разработана достаточно полно и с ее помощью можно объяснить очень многое.

Но вот об усложнении, которое, по вашему мнению, нарушает принцип Оккама, надо сказать подробнее. Действительно, из морской воды, сколько бы его там ни было, непосредственно на человека вирус перейти не может. И из морских гидробионтов. И из морских птиц. Да и из сухопутных тоже, разве в результате стечения чрезвычайных обстоятельств, например, если на птицефабрике больны куры, а человек их обслуживает. Благодаря чрезвычайно высокой концентрации кур и выделяемого ими вируса, а также загрязнению вдыхаемого воздуха механическими и химическими веществами, возможно, инфицирование и произойдет. А скорее всего нет. Вот если на птицефабрику придет больной человек, то стоит ему разок хорошенько чихнуть, как передача обеспечена. И на свинокомплексе, и в телятнике.

С чем это связано? До конца неясно до сих пор. Или, вернее, почему вирусы не передаются от животных непосредственно человеку, установлено. А вот почему этот механизм не срабатывает в обратном направлении, еще предстоит изучать.

В первом разделе, рассказывая о проникновении вириона внутрь клетки, мы говорили, что сделать это в принципе не так просто. Надо или раздеться до нуклеиновой кислоты, или, наоборот, прикрыться пропуском, который бы обманул стражников. Что это за пропуск, выяснили В. М. Жданов и Г.-К. С. Чепулис, получившие диплом на открытие механизма проникновения вируса в клетку.

Оказалось, что при изготовлении отдельных частей будущего вириона клетка включает в них какие-то собственные молекулы, ведь она строит вирусы из самое себя. И поэтому, вступая в контакт с другой клеткой того же вида животного, вирус предъявляет химически идентичный ее оболочке набор молекул, которые и служат пропуском. И чрезвычайная легкость передачи вирусов гриппа (кстати, этот механизм характерен если не для всех, то для многих вирусных инфекций) при рас-

пространении среди однородной популяции обуславливается именно этими молекулами, названными авторами открытия «метками».

Почему же эти метки срабатывают в одном направлении и не хотят работать в противоположном? Может быть, все дело в том, что прежде, чем стать человеческим, вирус гриппа уже побывал и птичьим и свиным, он уже весь, как лоскутное одеяло, увешался всевозможными метками, но вот человеческой в его коллекции нет, ибо популяция человека — самый последний этап в цепи циркуляции гриппа в биосфере, тупик, выход из которого только в небытие.

Благодаря открытию меток стали понятны три уровня обеспечения вирусной индивидуальности. Первый (глубинный, основной) определяется набором генов, белков, других химических соединений и обуславливает принадлежность не только вообще к вирусам, но конкретно — к вирусам гриппа А того или иного подтипа. Для того чтобы вирус вызвал инфекцию и клетка организма хозяина начала производить на свет новые отряды вирионов, кроме этого набора генов, больше ничего не надо: все остальное, что есть у вириона, — это вспомогательные приспособления, дающие возможность прикрепиться к клетке, проникнуть вовнутрь, внедриться в ее генетический аппарат.

Почему же у вирусов разных подтипов вспомогательные приспособления отличаются друг от друга? Почему, собственно говоря, они образуют второй уровень обеспечения индивидуальности? Ведь он уже заложен в «сердцевине» вириона. Но дело в том, что вспомогательные приспособления далеко не второстепенные. Находясь на поверхности вириона, и гемагглютинин и нейраминидаза принимают на себя первый и главный удар защитных образований, появляющихся в организме после первичной встречи с вирусом, — так называемых антител.

Если бы не было поверхностных антигенов, антитела образовывались бы на внутренний комплекс, а это значительно осложнило бы существование вирусной популяции. Эти поверхностные образования можно сравнить с плащом, которым дразнят быка во время корриды. Бывает, плащ и попадает под копыта, но именно благодаря ему подобной участи избежит тореадор. Вот и получается, что более простой, более эффективный на первый взгляд путь (можно заражать любого хозяина) на самом деле чреват серьезными опасностями, и природе прихо-

дится усложнять отдельные механизмы со стратегической точки зрения. Это к тому, что принцип «бритвы Оккама» не следует понимать однозначно — примитивно.

Наконец, третий уровень организовывается по принципу, противоположному для второго: не чужая маска, а наоборот, знакомая униформа — «я свой, свой». Третий уровень, хотя и он не второстепенный, также относится к вспомогательным механизмам. Советские ученые П. Н. Косяков, Е. В. Архангельский и другие экспериментальными исследованиями доказали правильность теоретических рассуждений, изложенных выше. Обрабатывая вирусную суспензию ферментами (например, трипсином), растворяющими белки, подбирая концентрацию и продолжительность воздействия, они добивались положения, при котором вирион лишался своих «одежд», но не терял способности инфицировать клетки. Причем клетки различных хозяев.

Если какой-то механизм работает в лабораторных условиях, то почему бы ему не работать и в природных. Природе спешить некуда, к тому же возможности попытать счастья у нее поистине неограниченные. И кто мешает предположить, что морская чайка (или крачка), питаясь гидробионтами, содержащими вирус, который одет в чужие для клеток птиц одежды, когда-нибудь не была вынуждена отрыгнуть съеденное (собственному птенцу или потому, что ударил в спину хищник), которое подвергалось обработке ферментами ровно настолько, чтобы вирус «разделся». А если этот «раздетый» вирус попадет на птицу, сидящую ниже (плотность птичьих базаров на Севере общеизвестна), то почему не может произойти инфицирования? Ну а если оно произошло, то все остальное, как говорят футбольные комментаторы, «дело техники». Новые поколения вирионов, выросшие в клетках организма чаек, уже будут снабжены метками-пропусками и...

Вероятно, принципиально такой же путь инфицирования и у планктоноядных китов, у которых вирусы гриппа тоже находили. Заглатывая сразу несколько сот килограммов различных морских существ, кит, по-видимому, не всегда полностью переваривает добычу, а под влиянием каких-либо условий, возможно, пусть изредка, но возвращает в океан и полупереваренные частицы. В морской воде вирусы гриппа способны сохраняться неделями и даже месяцами, и думается, ве-

роятность заражения, пусть и незначительная, все же имеется.

Таким образом, первое усложнение, которое есть в моей гипотезе: необходимость в специальном механизме передачи вируса от гидробионтов морским птицам (в привлечении в цепь циркуляции вирусов гриппа в биосфере еще одного звена) — вполне оправдано. Но, оказывается, одним этим звеном не обойтись. Ведь необходима еще одна «перевалка» — от птиц человеку. Следуя изложенной ранее логике, требуется еще одно раздевание вируса, еще одно лишение его специфичности по отношению к хозяину. Есть ли исполнители подобной процедуры на суше? Да, есть. Это кровососущие комары.

Питаясь кровью, самки комаров перелетают с одного хозяина на другого, особенно если им что-либо помешало досыта напиться крови за один раз. При каждом укусе самка впрыскивает в ранку капельку слюны, которая предупреждает свертывание крови. Именно из-за этой слюны, да еще обломанного, если успели убить, хоботка и возникает припухлость и зуд в месте укуса. Так вот, оказывается (это доказано экспериментально, а вирус гриппа в комарах, отловленных в природе, находили в Хабаровском крае и на юге Казахстана), если комариха не получила сразу полной дозы крови и вскоре нападает на животное или человека вновь, она может внести вирус, полученный от предыдущего животного или человека новому из-за загрязнения хоботка возбудителем. Этот вариант называется механическим переносом.

Если же между нападениями прошло 5—7 и более дней, то речь идет уже о биологической трансмиссии. В этом случае вирус, попавший в организм комара с кровью животного, проникает в слюнные железы (другие органы — тоже, но именно в железах очень удобно обнаружить и наблюдать динамику репродукции — сегодня подобные исследования, проведенные неоднократно разными авторами, позволяют говорить об этом не предположительно, а утвердительно), накапливается в них, выходит в протоки слюнных желез и впрыскивается в кожу при последующем укусе. Л. В. Кульковой показано в эксперименте и «раздевание» вируса гриппа А. В частности, давая комарам поочередно питаться на инфицированных мышах и здоровых цыпля-

тах, удавалось вызвать и заболевание последних и выделить от них вирус, вводившийся мышам.

Что «раздевает» вирус в слюне? Протеолитические ферменты, которые, конечно, находятся там не ради вируса, а чтобы переваривать кровь, и «по совместительству» воздействуют на вирионы.

Скорее всего вируса, находящегося в слюне одной самки, недостаточно для развития инфекции. Но ведь есть на планете и такие места, где кусает одновременно не одна, не десять и даже не сотня комарих. Многие районы Юго-Восточной Азии или Африки по численности этих кровососов вполне могут поспорить с тундрами Крайнего Севера. С одним лишь отличием: на Крайнем Севере на один квадратный километр приходится, в лучшем случае один житель, а в Юго-Восточной Азии раз в 300—400 больше. Ну и конечно, не надо забывать, что в слюне комарих есть не просто вирус. Этот вирус «раздетый». Размножаясь в клетках слюнных желез, он выходит в протоки, то есть непосредственно в слюну, содержащую протеолитические ферменты, как правило, в момент, предшествующий нападению самки на жертву. Его пребывание в слюне — то есть продолжительность контакта с ферментами — равна нескольким минутам. (Естественно, не в каждом случае. Но комаров-то, наверное, не меньше, чем вирусов. И происходит это каждый день, вернее, вечер и ночь, на протяжении месяцев.) Остается добавить, что на зимовку в Юго-Восточную Азию или Африку прилетает масса разнообразных птиц, в том числе гнездившихся на побережье Северного Ледовитого океана.

Конечно, какие-то детали в таком схематическом рассказе оказались упущенными, но главное я сказал.

Д. Голубев:

Я должен признать, что остаюсь противником вашей гипотезы точно в такой же степени, как и в начале 70-х годов. Попытка объяснить происхождение пандемических штаммов вирусов гриппа А с помощью гидробионтов, птиц, комаров и пятен на Солнце очень и очень усложнена. И сто раз прав Оккам со своим принципом. Позвольте также отметить, что ваша гипотеза не идентична «классической» зооантропонозной концепции В. М. Жданова, Д. К. Львова и их зарубежных коллег. Они видят в вирусах гриппа животных и птиц, так сказать, генетических предшественников пандеми-

ческих штаммов, поражающих людей, но не уделяют никакого внимания ни природному резервуару, ни каналам выноса из него, то есть гидробионтам, птицам, комарам...

Вл. Солоухин:

Это верно. Но как бы вы кратко охарактеризовали свою, антропонозную концепцию, согласно которой вирусы гриппа человека без всякой «помощи» вирусов гриппа птиц и животных, да и без участия самих этих существ, сами «отвечают за все»! На чем базируется ваша концепция?

Д. Голубев:

Прежде всего на теории саморегуляции эпидемического процесса, сформулированного В. Д. Беляковым. Согласно этой теории саморегуляция происходит на основе взаимодействия неоднородных популяций паразита и хозяина. При этом обеспечивается сохранение жизни вида паразита-возбудителя путем чередования фаз его резервации и эпидемического распространения.

Фаза эпидемического распространения возбудителя гриппа достаточно хорошо известна, проявляясь в виде *пандемий и эпидемий.* Намного сложнее охарактеризовать *фазу резервации* вируса гриппа.

Где она происходит и каковы ее особенности?

Согласно зооантропонозной гипотезе Жданова, Львова и других пандемические вирусы гриппа А в межпандемический период полностью покидают человеческую популяцию. При этом межпандемическим можно считать срок от одного десятилетия до другого, когда циркулировал тот же самый возбудитель. Например, с 1900 (год окончания цикла вируса А3) до 1968 года, когда он вновь появился в популяции человека. Или по отношению к вирусу А1 с 1957 по 1977 год. Так вот, вирусы на 20 или 68 лет уходят от людей, исчезают как цельные вирионы и сохраняются лишь в виде отдельных генов, вкрапленных в многочисленные вирусы животных.

Если стать на вашу точку зрения, то вирусы на межпандемический период также исчезают из популяции человека, но сохраняются в виде цельных вирионов в организмах гидробионтов.

Ну а я считаю, что гриппозные вирусы не исчезают вообще, а продолжают циркулировать среди людей и между пандемиями. По крайней мере, сегодня доказано фактическими находками, что после прекращения

эпидемий случаи гриппа не исчезают полностью, а продолжаются и в межэпидемический период и составляют в среднем 5—10 процентов общего числа случаев, регистрируемых под диагнозом гриппа и острых катаров. Об этом писал А. А. Смородинцев еще в 1948 году и затем неоднократно подтверждал эту точку зрения. В последнее время никто уже не сомневается в том, что эпидемический процесс гриппа на земном шаре среди людей непрерывен в течение всего года.

Итак, мы, сторонники антропонозной концепции, исходим из того, что фаза резервации возбудителя гриппа людей происходит в человеческой популяции. Очевидно, что этот процесс протекает *между* эпидемиями и пандемиями, то есть в периоды, имеющие четкую временную и эпидемиологическую характеристику для данной географической местности. Последнее добавление достаточно четко определяет понятие межэпидемический период, несмотря на представление о непрерывности эпидемического процесса на земном шаре в целом.

Что же собственно происходит с возбудителем гриппа в межэпидемический период? Во-первых, в это время регистрируется так называемая очаговая заболеваемость. Исчерпываются ли ею все проявления биологической активности вируса гриппа А в это время в данной местности? Долгие годы думали именно так, рассматривая межэпидемический период только как цепь связанных между собой эпидемий, в процессе развития которых на возбудитель действует коллективный иммунологический пресс, приводящий к возникновению новых антигенных вариантов.

Этот взгляд базировался на представлении о том, что грипп — это инфекция, никогда не дающая хронических форм. «В связи с быстрым формированием неспецифического и типоспецифического иммунитета вирус исчезает из организма зараженного человека не позже чем через 5—7 дней, когда *присутствие его уже не определяется вирусологическим обследованием»,* — так писал А. А. Смородинцев в 1961 году.

В противоположность сказанному в рамках антропонозных представлений о природе гриппа у людей сложилось и иное мнение, согласно которому в межэпидемический период вирус гриппа может сохраняться в организме людей в латентном состоянии, *не выявляемом при вирусологическом обследовании обычными методами.* Обсуждая правомерность такой точки зре-

ния, необходимо иметь в виду следующие обстоятельства.

Ф. Бернет, которого мы не раз вспоминали, рассматривая природу чрезвычайной изменчивости вируса гриппа А, отметил, что при условии существования громадной популяции вирусов увеличиваются шансы для появления таких вариантов (мутантов), которые обладают или высокой *вирулентностью,* или же явно выраженной способностью в течение длительного времени сохраняться в тканях в *латентном* состоянии. «Именно оба эти типа (активности) могут иметь значение для сохранения и выживания вида». Об этом он писал в своей знаменитой книге «Вирус как организм»

Выше я говорил, что согласно теории Белякова сохранение жизни вида возбудителя обеспечивается в процессе саморегуляции эпидемического процесса при смене фаз резервации и эпидемического распространения. Если интегрировать взгляды Бернета и Белякова, то можно теоретически предсказать *обязательность* существования латентной формы гриппозной инфекции как фактора и механизма сохранения жизни вида этого возбудителя в период (фазу) его резервации. Одной продуктивной репродукции, лежащей в основе эндемической заболеваемости, для такого сохранения окажется недостаточно. «Повышенная вирулентность никоим образом не способствует выживанию вируса как вида», — писал Бернет.

В какой мере это теоретическое предсказание соответствует фактическим данным? Прежде чем ответить на этот вопрос, напомним основные термины и понятия, связанные с учением о вирусной персистенции.

Отличительной чертой персистентных инфекций является длительное пребывание вируса в организме. Это длительное пребывание вируса может сопровождаться периодическим появлением клинических симптомов *(хроническая форма),* протекать бессимптомно — без вирусовыделения *(латентная форма),* так как при этом типе инфекции нарушен цикл репликации вируса, — или с постоянным вирусовыделением без клинических симптомов (собственно персистентная форма). Эта классификация принадлежит крупному советскому специалисту по проблеме вирусной персистенции профессору В. А. Зуеву.

Следуя указанной терминологии, можно предположить, что весь межэпидемический по гриппу период в

данной местности протекает как *персистентная инфекция в хронической форме на уровне человеческой популяции.* С этой точки зрения, очаговая и случайная (спорадическая) заболеваемость представляет собой такие формы гриппозной инфекции, которые должны перемежаться или сочетаться с другими формами персистенции.

Есть ли фактическое подтверждение этим предположениям?

Общепринятая лабораторная диагностика редко позволяет выделить вирус позднее 10—15 дня от начала болезни. Немногим более эффективным является иммунофлуоресцентный анализ. Тем не менее уже сегодня известны данные, позволяющие с уверенностью говорить о том, что персистенция вируса гриппа в людях может иметь и, по-видимому, имеет место.

Что подтверждает это положение?

К числу прямых доказательств существования гриппозной персистенции следует отнести данные профессора А. Ф. Фролова и его сотрудников в Киеве о выделении вирусов гриппа специальными методами от больных с неврологическими осложнениями в отдаленные сроки от начала заболевания (до 158-го дня).

Прямое отношение к проблеме гриппозной персистенции в людях имеют все случаи выделения так называемых антигенных анахронизмов, то есть вирусов с антигенной структурой «прошлых» или «будущих» пандемий.

Примыкает к этим сведениям, но заслуживает особого внимания вопрос о возвращении в эпидемическую циркуляцию среди людей в 1977 году вирусов с антигенной структурой H1N1 (так называемого «русского» гриппа). В этом случае речь идет не об единичном факте выделения антигенного анахронизма, а об истинной эпидемической циркуляции штаммов с уже известной антигенной структурой. Как подчеркнул американский ученый Хиллеманн, «...вирус А (СССР) 77 (H1N1) в самом деле выходит за рамки своего времени... и, исключая какой-то человеческий резервуар, трудно указать, где же он прятался». «Прятался» в человеческом резервуаре в течение 20 лет — это и значит персистировал.

Прямое отношение к рассматриваемому вопросу имеют также чисто эпидемиологические данные, согласно которым пандемические вирусы заносятся в

определенные местности за много месяцев до начала пандемии и находятся там в латентном состоянии до соответствующей активации. Так, по данным Эндрюса (1969), пандемический вирус А (Сингапур) 1/57 (H2N2) проник в США, Англию и некоторые другие страны мира летом 1957 года и вызвал там локальные вспышки, не получившие распространения. Вирус затем активизировался в осенний период после многомесячного затишья. Таких и подобных им примеров немало.

А теперь позвольте суммировать.

На чем базируется моя уверенность в правильности антропонозной концепции пандемических штаммов вируса гриппа?

Прежде всего на клинико-эпидемиологической практике лечения и профилактики гриппа, естественно воспринимающей гриппозную эпидемическую заболеваемость человека как типичный антропоноз, возникающий и развивающийся в человеческой популяции вне какой-либо связи с эпизоотиями, контактами с животными и другими показателями зоонозных инфекций. Клинико-эпидемиологическая пропасть отделяет грипп в сознании эпидемиолога и клинициста от любых инфекций, относящихся к категории природно-очаговых.

Другие факты, лежащие в основе антропонозной концепции, связаны с практикой лабораторного надзора за гриппом, включающего его вирусологический и серологический контроль. Эта практика свидетельствует о том, что вирусы гриппа А человеческих серподтипов (H1N1, H2N2, H3N2), завершив активную циркуляцию в людях в рамках пандемического цикла, *не покидают популяцию людей,* а продолжают в ней оставаться, периодически сигнализируя об этом «серологическими манифестациями», антигенными вирусными анахронизмами и прямым возвращением в эпидемическую циркуляцию, как это случилось в 1977 году с вирусами A(H1N1).

Реальные механизмы сохранения вирусов в людях в межпандемический период подлежат дальнейшему изучению, но уже сейчас очевидно, что при этом имеет место сочетание нескольких разных процессов: генетической консервации генофонда вирусов практически без мутаций (форма дремлющего вируса), различные формы персистентной инфекции с мощными генетическими преобразованиями в рамках всего подвида чело-

веческих вирусов гриппа А и продуктивная репродукция с типичными вирусологическими серологическими проявлениями острой инфекции.

Вл. Солоухин:

Все это логично и правдоподобно, но как вы объясните такой, зафиксированный, кстати, не единожды, а потому скорее всего не случайный факт: новый пандемический вирус оказывается одинаковым на всем земном шаре? Гораздо реальнее была бы ситуация, когда из-за существенных различий в продолжительности и условиях жизни, климате, каких-то локальных причин (другие заболевания, изолированность, еще что-нибудь) в одном регионе земного шара начал бы циркулировать, например, грипп А1, в другом А2, в третьем — «испанка». Но ведь нет, подобного не происходит.

Д. Голубев:

На этот вопрос я пока ответить не могу. Но в вашей концепции куда больше белых пятен...

Вл. Солоухин:

Простите, я не закончил. Кстати, мы же договаривались спорить, а не подсчитывать пятна. Так вот, вы упомянули о том, что от начала циркуляции нового вируса до развития пандемии должно пройти несколько месяцев. Это установленный, причем не единожды, факт, так что случайность исключается. Однако о чем он говорит? По-видимому, только об одном: в популяцию человека ворвался чужой вирус, и требуется определенное время, пока он к ней адаптируется. А раз так, то сам собой напрашивается вывод: в межэпидемический период его у людей (или — в людях?) нет.

Далее. Мне лично, правда, не приходилось работать с персистирующими штаммами, да и научные интересы лежали не в фарватере работ В. А. Зуева, поэтому боюсь быть категоричным, однако, думаю, не ошибусь, если скажу, что механизмы, лежащие в основе превращения инфекционного, агрессивного вируса в персистирующую форму, в основе своей адаптационные. А если это так, то практически необратимые. Это как дорога с односторонним движением: заставить персистировать возбудитель можно, но вот из персистирующего сделать вирус активным, видимо, нет. А если нет, то ожидать, что через 68—70 лет вдруг «взыграет в молодце кровь» и он начнет косить людей направо и налево, нереально.

Ну и заодно выскажу свое отношение к гипотезе, объясняющей появление пандемических вирусов в результате рекомбинации генов, сохранившихся в различных других вирусах гриппа, каждый раз вновь. Как случайный процесс, рекомбинация, конечно, может быть, но как закономерный — ни за что. Посмотрите (в данном случае мы с вами союзники, вы тоже не согласны с этой точкой зрения, поэтому «посмотрите» я адресую читателям) еще раз на рисунок на странице 182. Видно, что порядок сменяемости одного пандемического штамма другим за сто лет, которые этот процесс находится под наблюдением специалистов (антигенная структура вирусов, циркулировавших до 1933 года, изучалась по антителам, содержащимся в крови пожилых и старых людей. Ведь первое в жизни заболевание гриппом вызывает образование пожизненного иммунитета), ни разу не дал сбоя. Конечно, с помощью случайных встреч подобного добиться было бы нельзя. К тому же случайные рекомбинации в принципе не могут воссоздать вновь то, что было и исчезло: внешние условия никогда не повторяются до такой степени, чтобы эволюция пошла вдруг не по спирали, а по кругу. Это противоречит диалектике.

Наш спор грозит затянуться до бесконечности — ведь до сих пор мы обстреливали друг друга только из орудий главного калибра, но, без сомнения, у каждого из нас есть еще немало боевых средств средней и меньшей дальности, множество мелких аргументов, контрдоводов, ссылок и справок. Давайте не будем излишне утомлять читателя и вводить их в действие. Однако закончить дискуссию предлагаю так: посмотреть на наши концепции глазами практиков. Правда, при этом мы окажемся не совсем в равных условиях — вы гораздо более чистый ученый, чем я, поскольку периферийные институты работают в основном на практику. Но с другой стороны, разве не ради практики мы «удовлетворяем собственное любопытство за казенный кошт», как говорят обо всех, занимающихся наукой.

Так вот, есть ли какая-нибудь польза практике здравоохранения от антропонозной или рекомбинатной гипотез? Я не вижу. Моя же гипотеза, во-первых, постулирует, что набор пандемических вариантов конечен и что все они нам уже известны. Это очень важно для производства вакцины. Во-вторых, благодаря гипотезе

мы знаем, какой вирус вызовет очередную пандемию, и с точностью до 1—2 лет, когда это произойдет, то есть опять-таки у практиков появляется возможность заблаговременно привить людей. Наконец, в-третьих, я подсказываю путь для разработки абсолютно точного прогноза — вирусологическое обследование кровососущих комаров в Юго-Восточной Азии.

Д. Голубев:

Вы абсолютно правы, что когда-то приходится «наступать на горло собственной песне» и примириться с вынужденностью прекратить спор. Ну а про оценку гипотез с позиций практики могу сказать только, что, не разделяя ваших убеждений, не соглашаясь с вашими представлениями о природе гриппа в принципе, я, естественно, не могу согласиться и с теми оценками, которые вы сами себе выставили. Однако оспаривать их сейчас не буду, иначе дискуссии никогда не закончиться.

ГЛАВА ТРИНАДЦАТАЯ

БОЛЕЮТ ЛИ ГРИППОМ КУЛЬТУРНЫЕ ЛЮДИ?

Эту главу мы не пытались ни написать вместе, ни даже обозначить обоюдоприемлемым названием. Мы просто представляем читателям две статьи: одну, написанную Вл. Солоухиным и напечатанную в «Литературной газете» несколько лет назад в разделе «Полемические заметки», другую, написанную Д. Голубевым в ответ на первую, но не напечатанную этой газетой. Обе статьи говорят сами за себя и не нуждаются в комментариях. Первая называется: «Болеют ли гриппом культурные люди?»

Итак, по порядку.

Вл. Солоухин:

— Так вы утверждаете, что тот, кто не хочет заболеть гриппом, не заболеет?

— Совершенно верно, именно это я и утверждаю...

— Но гриппом болеют многие...

— Да, в период эпидемии — до двадцати и более процентов городского населения.

— И все они хотят заболеть?

— Именно так...

(Из телефонного разговора автора с сотрудником газеты).

Что такое грипп, сегодня знает всякий. Меньше известно, что скрывается за таким распространенным диагнозом, как ОРЗ. А между тем достаточно важно, в том числе и для темы нашего разговора, четко установить как общие, так и отличительные черты каждого из этих диагнозов.

Итак, ОРЗ — острое респираторное заболевание. Слово острое в особых комментариях не нуждается — применительно к болезни оно означает внезапное начало сразу с выраженными симптомами. Следующий термин — респираторное происходит от латинского респирацио — дыхание и свидетельствует о преимущественном поражении дыхательных органов, к которым относятся как воздухопроводные пути, так и непосредственно легкие. Правда, при гриппе и ОРЗ легкие вовлекаются в процесс довольно редко (при осложнениях), поэтому старое название — катар верхних дыхательных путей нужно считать более точным, хотя им почему-то и перестали пользоваться. Наконец, слово заболевание не нуждается в объяснениях. Узнав расшифровку аббревиатуры ОРЗ, можно, конечно, выразить удивление, почему получилось смешение «французского с нижегородским» — два слова взяты из русского языка и одно — из латинского. Строго придерживаясь лингвистических норм, надо было бы писать или ОДЗ, или АРМ (если все термины из латыни).

Какие же болезни относятся к ОРЗ? Прежде всего это грипп, но затем многие другие, возбудителями которых бывают адено-, рино-, реовирусы, вирусы парагриппа и другие, а кроме того, некоторые бактерии. Законно ли включение гриппа в ОРЗ? Вполне, поскольку диагноз ОРЗ — клинический, основанный на проявлениях болезни и не отражающий ее этиологию (причину). В связи с тем, что установить причину заболевания можно только лабораторным путем, правильнее употреблять диагноз ОРЗ, нежели грипп, и это нашло свое отражение в официальной статистике, которая уже несколько лет при обработке данных эти диагнозы не разделяет.

Какое отношение имеет речь о терминологии к теме статьи? Среди населения до сих пор бытует мнение о наличии существенной разницы между гриппом и ОРЗ. Гриппа боятся, к встрече с ним готовятся (прямо ска-

жем, недостаточно, но все же), а вот на остальные ОРЗ не обращают должного внимания. Я не хочу сказать, что грипп не опасен и что бояться его не следует. К сожалению, от гриппа и умирают, и переносят порой его тяжело, и осложнения послегриппозные серьезны и нередки. И бесспорно, грипп — большая проблема. Но ведь все это в равной же степени относится и к любым ОРЗ, безобидных среди них нет. К тому же доля гриппа во всей сумме ОРЗ не слишком и велика. Как показал недавно в своей докторской диссертации И. Маринич, обобщивший результаты лабораторной диагностики ОРЗ за 1961—1978 годы по нескольким десяткам городов страны, она не превышает 25 процентов даже в эпидемические годы, снижаясь до единиц в годы, когда эпидемии не возникают.

Проблема усугубляется еще и тем, что как раз с гриппом (тем, который обусловлен именно гриппозными вирусами) бороться мы уже научились. Есть вакцины, профилактические и лечебные средства, апробированные меры ограничительно-санитарного характера. Для защиты же от прочих респираторных возбудителей ничего подобного пока не придумали. И потому приходится ежегодно платить большинству из нас и государству в целом громадную дань ОРЗ в виде миллионов случаев заболеваний, существенного урона здоровью (вплоть до смертельных исходов) и огромных потерь для экономики.

И если количество болеющих пусть и не слишком заметно, но все же год от года снижается, то экономические потери постоянно возрастают. Странного в этом ничего нет, ибо растет наша заработная плата (и стоимость дня по временной нетрудоспособности), растет производительность труда (болеет землекоп — простаивает одна лопата, ушел на больничный машинист шагающего экскаватора — простаивают 10 тысяч лопат)...

Как бороться с этими многочисленными ОРЗ? Можно ли утверждать, что победа над ними зависит не от достижений медицины (или не только от них), но и прежде всего от нас самих, в частности от нашего культурного уровня? Да, можно.

Когда и почему заболевает человек ОРЗ? Является ли грипп и прочие респираторные инфекции безоговорочным оброком, который человечество обязано платить вирусам, или здесь существуют какие-то другие закономерности? Надо сказать, что подобные вопросы

давно занимали специалистов, и потому проблема эта во многом уже изучена. Сегодня хорошо известно: для защиты от ОРЗ в организме практически каждого из нас имеется мощная и надежная система оборонительных «укреплений», способная противостоять практически любому вирусу. Но... вся беда в том, что у большинства людей эта система не приведена в состояние боевой готовности, не мобилизована для отражения атаки.

Есть очень интересная гипотеза профессора К. Уманского о том, что если организм хорошо приспособился к функционированию в данных условиях (температура, влажность, атмосферное давление, освещенность и т. д.), вирусы, попавшие на слизистую оболочку дыхательного тракта или постоянно находящиеся на ней (например, многие из группы аденовирусов), заболевания не вызывают, поскольку необходимости в коррекции нет. Если же организм оказывается неготовым к полноценной работе в изменившихся условиях — осенью или зимой, возникает потребность в экстренной адаптации. Но самому организму быстро перестроиться трудно. И тогда на помощь приходят вирусы. Внедряясь в клетки слизистой оболочки, разрушая некоторые из них, возбудители ОРЗ делают остальные более устойчивыми и к резким сменам температуры и к изменениям влажности... Правда, в ряде случаев эта помощь оказывается медвежьей услугой и внедрение вирусов вызывает тяжелое заболевание. Однако существует прямая зависимость между тяжестью инфекции и степенью готовности организма к функционированию в изменившихся условиях. Чем меньше организм готов, тем тяжелее заболевание.

Таким образом, можно сделать однозначный вывод: ОРЗ заболевает лишь тот, кто не принял надлежащих мер по повышению готовности своего организма противостоять неблагоприятным факторам внешней среды, к которым, кстати, относятся и вирусы.

А как повысить состояние готовности своего организма, сегодня известно любому школьнику младших классов. И как поддерживать необходимый уровень готовности — тоже. Да, закаливанием!..

Здесь следует заметить, что закаливание ценно не тем лишь, что защищает от ОРЗ, оно благотворно действует и при многих других состояниях, уберегая от заболеваний. Лучше давайте подумаем, почему все-

таки так много людей страдают от всевозможных ОРЗ, ведь о пользе закаливания знали еще и наши деды.

Не хотят? Да, не хотят, это можно утверждать категорически. И вот всего один пример, хотя их можно привести сотни. Профессор М. Бедный в одной из статей привел такие данные: «Тяжелее других грипп переносят заядлые курильщики. Дымящие здоровяки находятся в одной группе с ослабленными детьми...»

Будь моя воля, я бы слово здоровяки взял в кавычки: заядлые курильщики практически здоровяками не бывают или уж, в крайнем случае, остаются таковыми только до поры. Но это детали. Как говорили древние, сказанного достаточно, чтобы сделать правильные выводы.

А ведь, помимо табачного дыма, мы разрушаем свой организм и алкоголем. Подрываем здоровье малоподвижностью, затхлым воздухом, обжорством... Поражает воображение разнообразие способов, которыми мы изо дня в день стараемся сделать себя больными и слабыми, укоротить свою жизнь. Прямо какое-то медленное самоубийство. Почему? Почему значительная часть наших современников не ценит прелести здорового организма, возможности активной и бодрой старости?

Причин неуважительного (это еще мягко сказано) отношения к своему здоровью много, и размер статьи не позволяет на всех подробно остановиться. Вот только краткий перечень этих причин в произвольном порядке, не преследующем цель охарактеризовать их по степени важности: отсутствие страха перед болезнью, что обусловливается, на наш взгляд, безграничной верой в медицину и доступностью бесплатной медицинской помощи, плохое знание истинной вредности последствий заболевания ОРЗ; недостаточная оценка отрицательных влияний на организм табачного дыма, алкоголя, малоподвижности и переедания — тех основных факторов, что разрушают здоровье чаще и сильнее всего; неправильные представления о перспективах, которые сулит нездоровье; эгоизм; низкий культурный уровень...

Две последние причины мне бы хотелось выделить. Не потому, что они самые главные, а из-за их неочевидности.

Эгоизм. Проявления его многолики и парадоксальны. На первый взгляд эгоист как раз и должен забо-

титься о собственном здоровье, о долголетии. Но на деле это часто не так. Потому что хотя эгоист и любит себя, но еще больше он не любит других. И не упускает возможности это доказать. Многие эгоисты рассуждают примерно так: «Мне наплевать, что кто-то, пусть даже мои дети или близкие родственники, пострадает от моей болезни, от моей преждевременной немощности и даже смерти. Наплевать, что оставлю я их без моральной и материальной поддержки, обреку на необходимость длительно ухаживать за мной, больным и беспомощным. Что мне до остальных, если вот сейчас, сию минуту я хочу получить удовольствие, затянувшись приятным дымком сигареты (опрокинув чарку, усевшись перед экраном телевизора вместо лыжной прогулки и т. д.)? А что ждет моих детей через пять, через десять лет, меня не волнует».

Эгоизм проявляется не только по отношению к родным и детям, но и по отношению к государству в целом. Хорошо известно, что главное богатство страны — здоровье людей, живущих в ней. Поэтому одним из проявлений патриотизма, бесспорно, можно считать заботу о собственном здоровье. Но эгоисты, как известно, патриотами бывают редко.

Ну и другая причина — недостаточно высокий культурный уровень. Как они сопрягаются — внутренняя культура и нежелание заболеть? По моему мнению, напрямую. Ибо среди критериев, удовлетворение которым и позволяет назвать одного человека культурным, а другого — нет, обязательно должен присутствовать такой, где слово культура заложено в название. Я имею в виду культуру физическую. Как бы часто человек ни посещал баню и театр, сколько бы книг он ни прочитал и музеев ни посетил, но если он не занимается физкультурой, ему должно быть отказано в праве считаться культурным. О том же, что физкультура — мощное средство укрепления организма, а проводимая на свежем воздухе — и хороший закаливающий фактор, говорить излишне.

Немаловажным является и такой аспект. Культурный человек в принципе не может позволить себе никакие аморальные поступки, а к ним относятся все те, что подрывают здоровье, ибо, как мы договорились, здоровье каждого есть достояние общества...

Кто-то из ваших друзей или сослуживцев заболел ОРЗ. Вы можете жалеть его и выражать больному свое

сочувствие. Но при этом обязательно помните: он сам виноват в своей болезни, он сам не предпринял своевременных мер, чтобы избежать заболевания, а потому он, этот заболевший, человек эгоистичный и малокультурный...

Болеют ли гриппом культурные люди? Нет, не болеют. Сегодня, в последней четверти двадцатого века, болеть гриппом аморально, и культурный человек не может позволить себе такое. По крайней мере надо, чтобы не позволял!

— А не слишком ли круто вы обрушиваетесь на бедных больных — ведь их действительно жалко?..

— Может быть, и слишком, но ради их же пользы...

— ?!

— Знаете, многим нужна определенная встряска, чтобы они начали задумываться о собственном здоровье.

— Ну что ж, будем считать это приемом, допустимым в полемической статье...

(Из разговора автора с сотрудником газеты после прочтения написанного.)

Д. Голубев. «О полемическом задоре и научной объективности».

Статья Вл. Солоухина «Болеют ли гриппом культурные люди?» напечатана в «Литературной газете» 25 ноября 1981 года под рубрикой «Полемические заметки». Следовательно, публикация подразумевает полемику. Никак не считаю возможным от нее уклониться.

Прежде всего и сразу же хочу определить свою позицию. С одним из главных тезисов статьи, о том, что человека, который неуважительно относится к своему здоровью и сам (!) способствует его разрушению, нельзя назвать культурным, я полностью согласен. Не уверен, что здесь уместно слово эгоизм, часто повторяемое Вл. Солоухиным, но выражение физическое бескультурье — вполне приемлемо. Пафос врача и интеллигента здесь оправдан и, более того, общественно полезен. Я полагаю, что врачи разных специальностей (терапевты, невропатологи, хирурги, психоневрологи) назовут десятки заболеваний, где так называемые общеукрепляющие (физические, диетические, психоэмоциональные) мероприятия играют решающую роль в

профилактике и даже лечении. Стоит вспомнить о сосудистых дистониях, неврозах, дистрофиях обменного генеза, остеохондрозе, чтобы оценить справедливость сказанного. Правильно это и по отношению к так называемым *простудным заболеваниям,* имея в виду комплекс мероприятий, обозначаемых термином *закаливание,* упоминаемым Вл. Солоухиным.

Строго говоря, простудными заболеваниями называются любые по своей реальной природе патологические процессы, основой которых является *переохлаждение* организма. Они могут возникать и без ведущего первоначального участия микроорганизмов (вирусов и бактерий), имея в основе своего развития только такие явления, как нарушение тонуса сосудов, обмена веществ и т. д. Таков «знаменитый» катар верхних дыхательных путей, нередко возникающий вслед за острым переохлаждением на сквозняке, в сырости и т. п. Микроорганизмы, населяющие дыхательные пути человека, конечно, не остаются безучастными к такого рода ситуациям и включаются в события, отягощая и осложняя их. С этой точки зрения, закаливание, то есть приспособление организма к нормальному функционированию в более широком диапазоне условий (температуры, влажности), имеет прямое отношение к профилактике простудных заболеваний взрослых и особенно детей, компенсаторно-приспособительные реакции которых несовершенны и особенно ранимы. Вот почему ребенка так легко простудить, вот почему у детей так много простудных заболеваний. Применительно к этой весьма распространенной категории болезней метод закаливания как действенный способ профилактики вполне оправдан. Но... необходимы уточнения.

Вл. Солоухин прав, объединяя грипп с другими острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). Если уж быть совершенно точными, то надо говорить об ОРВИ — *острых респираторных вирусных инфекциях,* вызываемых вирусами гриппа (А, В и С) и другими так называемыми респираторными вирусами (парагриппа, аденовирусами, респираторносинцитиальными вирусами и др.). Но совершенно не соответствует действительности положение Солоухина о том, что «...ОРЗ заболевает лишь тот, кто не принял надлежащих мер по повышению готовности своего организма противостоять неблагоприятным факторам внешней среды, к которым, кстати (!), относятся и вирусы». Мы утверждаем,

что эти слова не более чем наивная (а применительно к практике — вредная) иллюзия, что грипп и другие ОРВИ можно ликвидировать путем одного комплекса общеукрепляющих оздоровительных мероприятий.

И дело тут не в чести мундира. В конце концов, Всесоюзный научно-исследовательский институт гриппа, в котором я работаю, можно переименовать в Институт физкультурной борьбы с гриппом, но будет ли от этого прок?

Нет, не будет, ибо грипп и другие ОРВИ — *не простудные заболевания* в том смысле, как это было нами отмечено выше применительно к заболеваниям, происхождение которых в решающей степени зависит от нарушения адаптации организма к условиям существования. Конечно, лучше встретить любую болезнь закаленным, поджарым, тренированным, чем тучным алкоголиком или тщедушным курильщиком с впалой грудью и авитаминозом. Но поверьте, не в этом суть! Вирусы гриппа и другие ОРВИ в процессе своего эволюционного развития достигли такого уровня вирулентности для людей, что, легко преодолевая любой уровень физической тренированности, интеллигентности и культуры, систематически вызывают массовую эпидемическую или еще более обширную — *пандемическую* заболеваемость с весьма печальными исходами для здоровья людей, а также для экономической и социальной жизни целых континентов.

В своей книге «Вирусы, птицы, люди», написанной совместно с И. Н. Воиновым, Вл. Солоухин приводит данные о том, что за семь месяцев с момента возникновения вирусы гриппа так называемой гонконгской разновидности поразили во всех уголках планеты около полутора миллиардов человек, причем несколько миллионов умерло. Это бесспорные факты! Но можно ли сказать, что все погибшие — жертвы своего бескультурья и малой интеллигентности? Убежден, что это и неверно и кощунственно, ибо грипп и другие ОРВИ (на сегодня) — *не контролируемые* инфекции, и все заболевшие и погибшие от них — *жертвы,* заслуживающие сочувствия и нуждающиеся в медицинской помощи, а не в сентенциях типа: «Спасение утопающих есть дело рук самих утопающих!»

Глубокое заблуждение, что «для защиты от ОРЗ в организме практически каждого из нас имеется мощная и надежная система оборонительных «укреплений»,

способная противостоять любому вирусу»... Даже странно слышать такие слова! Действительно, 12—14 процентов пациентов (по разным данным) не болеют ни гриппом, ни другими ОРВИ. Но, во-первых, это ничего не решает, так как чувствительных к инфекции остается еще более чем достаточно, а во-вторых — указанная невосприимчивость не имеет *никакого отношения* к закаливанию и тому подобным мероприятиям. Речь идет о врожденной резистентности (устойчивости) к инфекции, имеющей в своей основе еще недостаточно изученные иммуногенетические механизмы.

Подавляющее же большинство людей имеет определенный уровень устойчивости против гриппа, но это не является гарантией от заболевания или даже смерти. В целом человечество как биологический вид — относительно устойчиво к гриппу. Именно поэтому в приведенном выше примере из книги Вл. Солоухина при повсеместном распространении нового пандемического вируса А (Гонконг) в 1968—1969 годах заболело «всего» 1,5 миллиарда человек (а не 2—2,5—3,0), а умерло и того меньше — несколько миллионов (то есть около 0,1 процента).

Иными словами: человечество даже от самого вирулентного вируса гриппа не погибнет полностью, большинство людей останутся живыми, а многие (12—14 процентов) вообще не заболеют. Но кого могут утешить такие цифры и такие перспективы? Именно поэтому столько усилий тратится на активную борьбу с гриппом и другими ОРВИ специфическими медицинскими средствами — вакцинами, химиопрепаратами и всем комплексом защитных мероприятий, в которой определенное (хотя и отнюдь не решающее!) место занимают мероприятия общеукрепляющего характера.

Работы здесь непочатый край. Непонятно, на чем основан оптимизм Вл. Солоухина, когда он пишет, что «...как раз с гриппом бороться мы уже научились...». (Учимся! — *Д. Г.*). Достаточно вспомнить, что мы не умеем еще предсказывать, какой именно вирус вызовет будущую эпидемию, да и когда именно она будет, чтобы понять, как много предстоит сделать. Другая крайность В. З. Солоухина: то медицинские средства вообще не нужны, то с гриппом все уже сделано! Осталось добить ОРЗ! Борьба с вирусными инфекциями — специальный и весьма серьезный вопрос. Я полагаю, что мы еще обсудим с эпидемиологом В. З. Солоухи-

ным на страницах специальной прессы, как сделать эту борьбу более эффективной, а сейчас нам хотелось лишь выступить против того, чтобы полемический задор подменял научную объективность.

Как давно это было. И все эти годы мы друг с другом оказываемся оппонентами. Просто удивительно — не сговариваясь, не будучи даже долгие годы близко знакомы. Ну ладно, выступление в дискуссионном клубе Института гриппа — оппонировать пришлось просто по положению председателя клуба. А вот статья в «Литературке»? Ведь прочитали ту статью тысячи врачей, в том числе и вирусологи, а ответ написал один.

Думается, есть смысл хоть несколькими словами прокомментировать наши собственные выступления 1981 года. Полемический задор наверняка испарился, а может, мы даже и поумнели за это время?

Вл. Солоухин:

Ну, насчет поумнели — вряд ли. Специалисты считают, что умнеть люди могут до 35—40 лет, а мы оба несколько старше.

А если конкретно о статье, скажу, что, предложи мне редакция газеты выступить на ее страницах, я бы, видимо, написал то же самое. Почему? Причин две. Ваш коллега по институту, И. Г. Маринич в своей докторской диссертации привел данные, что даже в эпидемию гриппа истинный грипп бывает не более чем у 25 процентов заболевших. Остальные же 75 процентов (а сколько это миллионов или миллиардов, посчитать не трудно) ОРЗ или угодные вашему сердцу ОРВИ. Кстати, ОРЗ — более правильный диагноз, потому что возбудителями не всегда являются вирусы. Но это детали. Так вот, если человек станет культурным, если он будет заботиться о своем здоровье, ему ОРЗ не страшны. А грипп почти не страшен: перенесет его закаленный морж легко и без осложнений.

И вторая причина. Уже достаточно хорошо известно, что казавшееся когда-то мистическим утверждение: «У победителей раны заживают быстрее», сегодня получило материалистическое объяснение. Сегодня даже студенты-медики знают о роли неосознаваемого, бессознательного в укреплении или, наоборот, расшатывании нашего здоровья. Отсюда практически бесспорный вывод: человек, бросивший, например,

курить, начавший по утрам бегать или обтираться холодной водой, становится здоровее не только на ту долю, которую вредность отбирала, не только на ту частичку, которую бег или вода добавили, но и еще на примерно столько же из-за того, что почувствовал себя победителем. И я очень хотел, несколько даже излишне задевая читателей за живое, заставить их почувствовать себя победителями.

Д. Голубев:

Что излишне — это верно. Но и я сегодняшний подписал бы свое выступление 1981 года. Может быть, поскольку мы все-таки познакомились лично, чуть-чуть смягчил бы одну формулировку. Но, как говорится, из песни слов не выкинешь...

О ТЕХ, КТО ДЕЛАЕТ ВИРУСОЛОГИЮ

Вирусологию, как и любую другую науку, делают люди. Их немало — многие сотни человек даже в одной стране. В мире — их тысячи. Но есть среди них люди, которые закладывают основы науки, краеугольные камни, в здание, в котором потом трудится большая армия ученых и их верных помощников — лаборантов, препараторов. Есть люди, которые на десятилетия определяют стратегию труда этих тысяч ученых и их помощников, которые прокладывают не проспекты или тропинки в неизведанное (хотя и такое бывает), а вычерчивают проекты этих проспектов и тропинок на картах и планах.

Двигают науку тысячи, путь движения указывают единицы. Именно о них мы и говорим — они делают вирусологию.

Творцом вирусологии является Д. И. Ивановский. Это хорошо известно, и мы уже неоднократно говорили об этом в своей книге. Физиолог растений, сотрудник Петербургского университета, командированный в Крым для изучения мозаичной болезни табака, изложил итоги своих изысканий в диссертации «О двух болезнях табака», защищенной в 1882 году, и в книге, опубликованной под тем же названием в 1892 году. Этот год считается годом открытия вирусов.

Мы не будем более говорить о Дмитрии Иосифовиче. Его биография подробно написана В. М. Ждановым. Скажем только, что умер он в 1920 году, будучи профессором кафедры физиологии растений Ростовского университета и не занимаясь в последние годы жизни исследованиями в области вирусологии. Известно,

что молодой военный врач Л. А. Зильбер хотел в 1920 году встретиться в Ростове с Дмитрием Иосифовичем и... не застал его в живых. Таким образом, между создателем всей вирусологии и первым советским вирусологом не было прямой связи, но фактически эта связь была и есть — и между ними и между всеми поколениями советских исследователей мира вирусов.

Эту книгу мы посвятили трем основоположникам советской вирусологии — Л. А. Зильберу, А. А. Смородинцеву, В. М. Жданову. Мы часто упоминали их имена в разных главах. Сейчас попытаемся кратко суммировать сведения о каждом из них. Кратко, очень кратко, ибо каждый из них прожил несколько жизней, и об этом можно и нужно много и подробно говорить...

Лев Александрович Зильбер — самый старший из них по возрасту (1894—1966), первым ушедший из жизни. Ровесник, соученик и друг П. Л. Капицы и В. А. Энгельгардта, Лев Александрович и как ученый и как личность оказал колоссальное влияние и на сверстников и на потомков. С ним, как с живым, и сейчас спорят, советуются и даже... ссорятся ныне живущие и активно работающие ученые.

Мы много говорили о роли Зильбера в онковирусологии. Но это только одна, хотя и очень важная, сторона его деятельности. Сейчас мы коснемся другой стороны и другого этапа, который связан с его руководством первой экспедицией по изучению таежного энцефалита на Дальнем Востоке в 1937 году. Но... да простит нам читатель длинную цитату, кто лучше может сказать об этом событии, да и о самом Л. А. Зильбере, чем А. А. Смородинцев, современник и участник всех работ того периода.

«Надо сказать, что более подходящей кандидатуры, конечно, чем Л. А. Зильбер, для решения столь сложной задачи в ту пору подобрать было невозможно. Одна из участниц экспедиции, впоследствии профессор, Антонина Константиновна Шубладзе однажды, вспоминая ту историю, весьма точно заметила, что Зильбер был вирусологом уже тогда, когда у нас еще вирусологией и не пахло. Но дело, по-моему, не только в том, что Лев Александрович был выдающимся ученым. Чтобы решить такую задачу так, как это сделал он, и в такие короткие сроки, одной научной и исследовательской добросовестности могло оказаться недостаточно. Почти полвека назад вирусология действительно дела-

ла только первые шаги. Десятки и сотни вирусов, хорошо изученных сегодня, тогда нам просто не были известны. Более того, мы мало что знали о той опасности, которую вирусы представляют для человека; как это ни покажется странным, но в те годы мы лучше знали вирусы, которые вызывают болезни у животных. В этой истории с клещевым энцефалитом ученые не знали, что виной всему вирус. Со своими немногочисленными сотрудниками Лев Александрович Зильбер в буквальном смысле шел на неведомое и блестяще обосновал вирусную природу возбудителя клещевого энцефалита (КЭ).

Незаурядная личность в науке — явление не такое уж редкое. Скорее — закономерное. Чтобы раздвигать установленные пределы, надо быть незаурядной личностью. Зильбер выделялся даже на фоне незаурядных людей. В отличие от многих ученых он не раз в своей жизни резко менял цель и направление научных поисков и почти всегда добивался успеха. Он никогда не расслаблялся при сознании уже достигнутых им крупных открытий. Казалось бы, он мог приостановиться, затормозить реализацию своих новых ярких идей и весьма почетно существовать на «дивиденды» своих прошлых заслуг. В том-то и дело, что этот человек существовать не мог — он мог только жить, причем жить с юношеским азартом, как будто от рождения ему дано было ощутить полноценность жизни как некое чудо, дар. Л. А. Зильбер был известен в научном мире не только как неиссякаемый генератор самых неожиданных, ошеломляющих идей, но и как прекрасный исследователь-методист, который любую фантастическую идею способен поставить на твердый фундамент четкого и красивого эксперимента, отчего из области фантастики она сразу переходила в область научного факта.

Поручение, которое получил профессор Зильбер, имело смысл правительственного задания, и он с небольшой группой специалистов в 1937 году отправился на Дальний Восток.

За один сезон 1937 года экспедиции Зильбера удалось сделать многое. Во-первых, был найден переносчик инфекции — лесной клещ. Причем сам ход поиска характерен для Зильбера и небезынтересен. Изучив десятки случаев заболеваний за несколько лет, Зильбер пришел к выводу, что источник имеет не просто очаговый характер в тайге (в одном районе люди заболевали, а

рядом, в соседнем, — нет), но ярко выраженный сезонный (май — июнь). Известный в те годы так называемый японский энцефалит Зильбер отмел сразу, так как переносчиками этого тяжелого заболевания были комары, пик сезонной активности которых падает на другое время. Таким образом, при сравнении графика заболеваний и графика сезонной активности разных видов кровососущих «под подозрение» попал клещ. Впоследствии — в 1938 году — это было неопровержимо доказано нашими паразитологами и вирусологами, которые обнаружили вирус — возбудитель КЭ в слюнной железе клеща. (Причем немалое удивление вызвал тот факт, что на самого клеща этот вирус не оказывает ровным счетом никакого действия — клещ выступает в роли хозяина вируса и только.)

Во-вторых, сотрудники Зильбера сразу же стали вводить мозг умерших от энцефалита людей белым мышам. Поскольку мыши заболевали и погибали, необходимо было убедиться, что именно вирус является причиной заболевания и смерти. Стали испытывать на зараженных мышах сыворотку из крови переболевших энцефалитом людей. Как известно, система иммунной защиты человеческого организма вырабатывает в крови антитела на тот или иной вид инфекции, проникшей в организм. Поэтому в крови людей, переболевших клещевым энцефалитом, всегда находят антитела, способные противостоять вирусу. Надо было узнать, убивает ли эта сыворотка вирус, который из мозга умерших людей пересаживают мышам. Если не убивает, значит, мыши гибнут не от возбудителя КЭ, а от чего-то другого.

Это очень важное звено во всех поисках. Все эти эксперименты и сами поиски оптимального пути были запутаннее и сложнее, чем я сейчас об этом рассказываю, но логика исследования была именно такова: сначала вирус был как бы взят в кольцо, но не опознан. Когда сработала сыворотка, тайное стало явным. Невидимого врага теперь можно было уничтожать...

Это была самая настоящая битва, и, как во всякой битве, наступающая сторона несла тяжелые потери. Иммунизируя животных, из-за несчастного случая получил несколько доз возбудителя КЭ и тяжело заболел молодой ученый — будущий академик, Герой Социалистического Труда — Михаил Чумаков. Работая в госпитале с возбудителем КЭ, заразился и ослеп флот-

ский врач — будущий профессор — Валентин Соловьев. Погибла лаборантка Гневышева. Впоследствии, продолжая эту работу, мы потеряли также известного в те времена паразитолога Б. И. Померанцева. Он принадлежал к той категории исследователей, которые любят работать в одиночку по собственным планам. Неутомимый ходок, он однажды далеко ушел в тайгу и вынужден был там заночевать, а утром снял с себя много клещей. Он вернулся в наш экспедиционный лагерь, но, несмотря на принятые меры, спасти его не удалось. Потом в Москве, в лаборатории, мы потеряли врача Надежду Вениаминовну Каган и лаборантку Талю Уткину. Надежда Вениаминовна заразилась оттого, что рукой потерла глаз — инфекция попала на слизистую оболочку глаза, и этого было достаточно... Уже работая над изготовлением вакцины, мы все еще не до конца понимали, сколь опасен этот вирус. Но после таких потерь мы срочно приняли ряд мер: стерилизовали все помещения, где шла работа с возбудителем КЭ, изготовили защитные маски для лица, защитные прозрачные экраны, отгораживающие исследователя от рабочего стола и т. п.

Но это уже было несколько позже. Сам я в ту пору, когда Лев Александрович Зильбер, приехав со своими сотрудниками в дальневосточную тайгу, делал первые и самые трудные шаги на пути поиска возбудителя болезни, сам я еще ничего об этом не знал. В 1933 году я организовал в Ленинграде при институте имени Пастера первую у нас лабораторию гриппа и работал в ней. Планов было много, работы хватало, поэтому для меня совершенно неожиданным оказался вызов в Москву, тоже в вирусологическую лабораторию, но более широкого диапазона и, что в определенной мере повлияло на мое решение, с более современным по тем временам оборудованием, позволяющим проводить различные перспективные эксперименты. Я согласился и тут же получил указание заняться клещевым энцефалитом как первоочередной проблемой.

Таким образом, мне пришлось продолжать дело, успешно начатое за год до этого Львом Александровичем Зильбером. Вместе с академиком Евгением Никаноровичем Павловским мы руководили вторым этапом экспедиции в 1938 году.

Это были сложные годы. В тот период профессора Л. А. Зильбера отстранили от работы. Неожиданная

вспышка тяжелого заболевания столь ошеломила многих далеких от вирусологии людей, что вызвала подозрение в бактериологической диверсии, и это подозрение пало на... Зильбера. Это было настолько нелепо, что группе ученых в конце концов удалось доказать абсурдность такого обвинения, и подозрение с Л. А. Зильбера было снято. Более того, когда он был все еще «не у дел», наиболее активным научным сотрудникам экспедиции по клещевому энцефалиту была присуждена Государственная премия, и мы добились того, что в число лауреатов был включен и Лев Александрович Зильбер. Но это было позже. В добавление к портрету профессора Зильбера замечу, что в этот трудный для него период ему не только не изменило его жизнелюбие и стойкость, но — что удивительно! — именно в этот период у него возникла одна из самых ярких его научных догадок, которая впоследствии переросла в гипотезу, а потом — в теорию о вирусногенетическом происхождении злокачественных опухолей. Теория эта на многие годы стала господствующей в данной области и определила целый этап серьезных исследований у нас и за рубежом, пока не развилась в современное учение об онкогенах».

Это говорит А. А. Смородинцев о Л. А. Зильбере. Сердце самого Анатолия Александровича перестало биться менее чем через год после опубликования в журнале «Знание — сила» этой статьи, в августе 1986 года, на 86-м году жизни...

Второй по возрасту и один из двух самых первых советских вирусологов А. А. Смородинцев также значителен и незабываем.

Создатель и руководитель первой вирусологической лаборатории в Ленинграде, руководитель отдела вирусологии Всесоюзного института экспериментальной медицины в Москве, из которого при его деятельном участии в 1946 году был создан Институт вирусологии имени Д. И. Ивановского АМН СССР, руководитель второй, а затем и многих других экспедиций на Дальний Восток для изучения природно-очаговых инфекций, создатель отдела вирусологии Института экспериментальной медицины в Ленинграде (1947 год), Всесоюзного института гриппа Минздрава СССР — также в Ленинграде (1967 год) — вот только краткий перечень организационных деяний Анатолия Александровича.

А научный вклад! Выдающийся специалист в об-

ласти медицинской вирусологии, Смородинцев внес фундаментальный вклад в изучение природы противовирусного иммунитета, в создание и внедрение в практику новых вакцин против целого ряда вирусных инфекций, в раскрытие этиологии вирусных заболеваний.

Капитальные теоретические исследования Смородинцевым противовирусного иммунитета позволили обосновать и раскрыть своеобразие защитных механизмов врожденной неспецифической резистентности: лихорадочных реакций, гуморальных вируснейтрализующих ингибиторов, клеточной непермиссивности, элиминации фагоцитами зараженных вирусами клеток. Им открыта важная роль местного секреторного иммунитета при гриппе, установлен обратимый характер взаимодействия вирусов с антителами и кооперативное участие иммунных макрофагов и Т-лимфоцитов в формировании защитных воспалительных реакций.

Под руководством Смородинцева на территории СССР изучены новые широко распространенные вирусные заболевания — японский энцефалит на Дальнем Востоке (1938 год), геморрагический нефрозонефрит зоонозной природы (1940 год), новая форма клещевого весенне-летнего энцефалита — двухволновый менингоэнцефалит, передающийся людям не только укусами клещей, но и через молоко зараженных коз (1948 год). Обоснована строго антропонозная природа и высокая вероятность периодического возвращения к активной циркуляции уже известных антигенных подтипов возбудителя гриппа.

Особенно велики заслуги Смородинцева в разработке целой серии оригинальных и высокоэффективных противовирусных вакцин, широко внедренных в практику здравоохранения. Сюда относятся вакцины против клещевого энцефалита (1941 год), эпидемического паротита (1954 год), кори (1963 год), обоснование безвредности, стабильности и высокой эффективности живой пероральной вакцины против полиомиелита (1959 год). Под его руководством проведена подготовка новых живых вакцин против краснухи, ветряной оспы.

Из всех деяний А. А. Смординцева особо надо выделить полиомиелитную эпопею. Блестящая по результатам и беспримерная по мужеству, истинно героическая работа в содружестве с А. Сэбином и М. П. Чума-

ковым, завершившаяся фактической ликвидацией этого тяжелейшего заболевания в масштабах целых континентов. В 1963 году А. А. Смородинцев и М. П. Чумаков за создание и внедрение в практику живой полиомиелитной вакцины были удостоены Ленинской премии.

Личность А. А. Смородинцева и сегодня активно влияет на судьбы мировой и советской вирусологии через бесчисленные публикации, через труды его сотен (!) прямых и косвенных учеников и последователей. Нет научного заседания, посвященного тем или иным вопросам медицинской вирусологии, на котором не прозвучало бы: «А вот Анатолий Александрович считал, что...» И так будет еще очень и очень долго!

Виктор Михайлович Жданов. Даты жизни — 1914—1987. Не верилось, что его сердце вообще могло когда-нибудь остановиться... Настолько он был сама жизнь, сама деятельность, само дело!

С 1936 по 1946 год — военный врач. С 1946 по 1950 — руководящий сотрудник Харьковского института эпидемиологии и микробиологии. С 1950 года — в Минздраве СССР, вскоре — заместитель министра — Главный санитарный врач СССР. С 1961 года — по его настоятельной просьбе «брошен на низовку» (его собственное выражение) — стал директором Института вирусологии имени Д. И. Ивановского АМН СССР и оставался им до кончины, то есть 26 лет...

В 30 с небольшим — член-корреспондент АМН, в 46 — академик АМН СССР, автор 30 монографий, трех открытий, тысяч (!) статей... основатель (1955) и главный редактор журнала «Вопросы вирусологии», почетный член ряда иностранных научных обществ (Чехословакия, ГДР, Польша, Индия, США и др.), почетный член Венгерской академии наук, с 1970 года по 1974 год президент Международной ассоциации микробиологических обществ, постоянный консультант Всемирной организации здравоохранения. Награжден орденом Бифуркационной иглы за участие в осуществлении программы ВОЗ по глобальному искоренению оспы.

Виктору Михайловичу Жданову принадлежат три открытия, внесеных в Государственный реестр, и ряд авторских свидетельств. Логическим результатом фундаментальных исследований, проведенных Ждановым, является использование методов генной инженерии для

разработки биотехнологии производства вакцин и интерферона. Эта работа проводится в последние годы Институтом вирусологии имени Д. И. Ивановского АМН СССР совместно с рядом институтов АН СССР. К новым и весьма плодотворным направлениям относятся недавно сформулированные Ждановым концепции о природе рака, роли интерферона в гомеостазе, а также основные принципы нетрадиционной химиотерапии.

Жданов и его ученики проводили исследования по медицинской и прикладной вирусологии и в первую очередь по реализации Всесоюзных программ «Грипп», «Гепатит», «Интерферон», «Химиотерапия вирусных инфекций».

На протяжении всей своей деятельности Виктор Михайлович занимался большой литературной работой. Его талант теоретика биологии и медицины прекрасно проявился в 30 изданных в разные годы монографиях.

Он проводил большую популяризаторскую работу. В качестве примера приведем написанную им вместе с учениками книгу «Тайны третьего царства», выдержавшую два издания (1975 и 1981 годы) и переведенную на французский и японский языки, и «Рассказы о вирусах» (1986 год). Книги В. М. Жданова переведены на 13 языков народов мира.

Последние годы жизни Жданов посвятил изучению СПИДа. В сжатые сроки благодаря неукротимой энергии удалось реорганизовать работу Института вирусологии и нацелить творческие силы коллектива на борьбу со СПИДом, которую он считал глобальной проблемой здравоохранения. Под его руководством были разработаны отечественные диагностические тест-системы, начата работа по получению генноинженерной вакцины и моноклональных антител. При его активном участии Советский Союз выступил с инициативой в ВОЗ об объединении усилий всех стран в наступлении на СПИД.

Трудно выделить главное в деятельности Жданова. Но все же, по-видимому, это его новаторство, то обстоятельство, что на протяжении многих лет он был несомненным лидером новейших направлений в вирусологии: сначала — биохимического, затем — молекулярного, а в последние годы — генноинженерного. Будучи бесконечно способным и трудолюбивым, он вникал во все сам, сам всему выучивался, выучивал других и постоянно шел все вперед и вперед по пути познания.

И опять ученики, сподвижники, последователи — с ними и в них он живет, работает, спорит, сомневается, ищет...

Нам хотелось сказать и о живущих, тех, которых мы особенно хорошо знаем и ценим.

Д. Б. Голубев о М. П. Чумакове:

Михаил Петрович Чумаков сегодня — патриарх советской вирусологии, единственный среди всех советских вирусологов Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской и Государственной премий СССР, лауреат премии АМН СССР имени Д. И. Ивановского, действительный член АМН СССР.

Таковы его титулы и регалии, не говоря уже о почетных званиях и дипломах академий, научных обществ и университетов ГДР, Венгрии, Чехословакии, Болгарии...

Михаил Петрович окончил 1-й Московский медицинский институт в 1931 году и с тех пор, до сего дня, он работает в области медицинской микробиологии. 57 лет... И как работает!

Вехи жизни и деятельности М. П. Чумакова — это в то же время этапы советской микробиологии и вирусологии, ибо он принимал активнейшее участие в самых важнейших научных событиях и в значительной степени определял их успешное завершение.

После шестилетнего периода работы в Институте микробиологии М. П. Чумаков в 1936 году целиком и полностью включается в вирусологическую работу. До 1937 года он старший научный сотрудник, а затем и заведующий лабораторией отдела вирусологии Всесоюзного института экспериментальной медицины. В этом качестве он участвует в исторических экспедициях на Дальний Восток Л. А. Зильбера, А. А. Смородинцева, Е. Н. Павловского и вносит в работу по раскрытию природы многих нейровирусных инфекций свой неоценимый и — прямо скажем — героический вклад. Работа в эти годы определила важнейшие направления в деятельности М. П. Чумакова, сделала его ученым с мировым именем, одним из лидеров советской вирусологии.

Даже простое перечисление вопросов, которыми занимался и которые успешно разрешил М. П. Чумаков, дает представление о гигантском вкладе в медицинскую науку, который внес этот выдающийся ученый. Он самым активным образом участвовал в раскрытии

природы клещевого энцефалита, за что и был удостоен в 1941 году, наряду с другими участниками экспедиции на Дальний Восток, Государственной премии СССР. Чумаков впервые выделил и изучил вирусы крымской и омской геморрагических лихорадок, кемеровской лихорадки, показал единство этиологии геморрагического нефрозонефрита на Дальнем Востоке и в европейской части СССР. Геморрагические лихорадки вообще были впервые классифицированы Чумаковым.

Исследования природы, иммунологии и профилактики нейровирусных инфекций, кори, трахомы и других вирусных заболеваний продолжались Чумаковым в Институте неврологии АМН СССР с 1944 по 1950 год, а затем в Институте вирусологии АМН СССР, директором которого он был с 1950 по 1954 год.

В 1955 году начинается новый этап в деятельности Михаила Петровича, связанный с проблемой полиомиелита. В 1955 году по его инициативе создается Институт полиомиелита (ныне Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов) АМН СССР, которым он руководил до 1972 года и в котором работает до сего дня. Именно здесь были проведены фундаментальные многоплановые исследования, завершившиеся разработкой технологии и организацией крупносерийного производства живой полиомиелитной вакцины. За эту работу в 1963 году Михаил Петрович Чумаков вместе с Анатолием Александровичем Смородинцевым были удостоены Ленинской премии. Без преувеличения можно сказать, что эти два выдающихся ученых спасли бесчетное количество детей от страдания и гибели. А работа по борьбе с другими инфекциями продолжалась и продолжается по сей день...

Помню 80-летие А. А. Смородинцева. Приехал из Москвы М. П. Чумаков, несмотря на недуг, поразивший его еще в тайге в 30-е годы. И вот они рядом: коллеги, соавторы, подчас резкие оппоненты, выражаясь вирусологическим языком, интерферирующие в каких-то вопросах, а потом как бы вдруг — ближайшие союзники в борьбе за что-то (а иногда и с кем-то!). Но все это фон, а сейчас, во время юбилея, бесконечно близкие, прожившие целую жизнь в науке вместе — друзья и соратники. Когда-то А. А. Смородинцев был начальником М. П. Чумакова, но теперь Анатолий Александрович сказал: «Я понял, что Чумаков мне абсолютно ровня и... оставил его в покое, перестал воспи-

тывать» (такое Смородинцев не говорил практически ни с ком из своих подопечных!).

И сегодня Михаил Петрович по-прежнему в строю. В его кабинет в коттедже № 7 около Института полиомиелита АМН СССР, созданного им в пятидесятые годы, сходятся нити со всего вирусологического мира. Позади экспедиции с великими открытиями и тяжелыми потерями, руководство Институтом вирусологии, потом — Институтом полиомиелита.

Не ослаб интерес ни к возбудителям нейровирусных инфекций, ни геморрагических лихорадок, но появился интерес к... гриппу. М. П. Чумаков берется за внедрение новой гриппозной вакцины, он руководит людьми, планирует и анализирует эксперименты, пишет, диктует и... заботится. Чумаков сегодня — это не только патриарх советской вирусологии, Ленинский лауреат, Герой Социалистического Труда, академик, но это и... совесть, и душа всей этой науки. А рядом с его столом — бесчисленные фотографии с подписями на разных языках — Сэбин и Мельник, Павловский, Зильбер, Смородинцев... Он — их друг и соратник — в строю!

Вл. Солоухин об академике АМН СССР В. И. Вотякове:

...1943 год. Вениамин Иосифович Вотяков — выпускник 2-го Московского медицинского института в звании капитана медицинской службы направляется на фронт, в действующую армию и заканчивает войну в Венгрии в звании майора.

После войны, окончив аспирантуру, он соглашается занять кресло директора в Белорусском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии. Это было трудное время. На территории опустошенной республики свирепствовали страшные заболевания, и всем сотрудникам института, но в первую очередь — его директору, приходилось постоянно выезжать в далекие и близкие районы и области для оказания практической помощи органам практического здравоохранения в ограничении и ликвидации эпидемий.

В пятидесятые годы, казалось бы, не до «чистой» науки, но мысль о ней начинающего ученого не оставляет. И первым реальным шагом в этом направлении стало изучение и создание нового препарата оспенной вакцины. В те годы многие учреждения страны выпускали такой препарат, но, к сожалению, назвать его безупречным было нельзя. Белорусская вакцина ока-

залась одной из лучших в мире. Ее авторы получили медали и дипломы ВДНХ, но самое главное: после внедрения этой вакцины в практику была закрыта в институте лаборатория по изучению поствакцинальных осложнений (не только смертельные исходы, но тяжелые осложнения вообще перестали регистрироваться).

В 1969 году Вениамин Иосифович Вотяков организует в институте отдел поиска и изучения противовирусных препаратов. Уже через полгода Президиум Академии медицинских наук создает Проблемную комиссию союзного значения «Химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций», председателем которой назначается профессор Вотяков. Белорусский институт эпидемиологии и микробиологии, один из немногих периферийных институтов, становится в стране головным по проблеме.

В 1971 году Вотякова направляют в ответственную и весьма опасную командировку в Боливию. Там уже несколько лет поражает людей неведомая болезнь, сводящая в могилу многие сотни заболевших. По клинической картине это — типичная геморрагическая лихорадка. Можно думать, что вызывается она вирусом, но каким? Кто его носитель? Каковы пути передачи возбудителя? До Вотякова в Боливии уже работали врачи из Чехословакии и США, но найти ответы на эти вопросы не сумели.

Несколько месяцев провел в Боливии Вотяков. Установил, что распространяется вирус с мочой местных мышевидных грызунов, которые особенно любят бананы, отловил несколько десятков этих зверьков и в специальном сосуде с жидким азотом подготовил для доставки домой. Здесь, в лабораторных условиях, можно будет выделить вирус и попытаться приготовить вакцину. Но довести исследование до конца не удалось: очередной правительственный переворот — и новая администрация разрывает договор с советскими специалистами. Но работа Вотякова продолжается в Минске. Там в институте В. И. Вотяков создает специальную лабораторию — боливийской геморрагической лихорадки, где начинаются исследования по идентификации возбудителя, поиску защиты от инфекции... Почти десятилетие спустя после боливийской эпопеи именно Вотякову было поручено создать единственный в стране центр по изучению особо опасных вирусных инфекций.

Приближалась Московская олимпиада 1980 года. В страну должны были приехать сотни спортсменов из разных, в том числе африканских и южноамериканских стран. А в этих странах до сих пор еще не ликвидированы некоторые вирусные заболевания, с которыми мы, да и не только мы, а вообще цивилизованные народы, знакомы мало. Нет от этих инфекций ни вакцин, ни лекарств, в то же время протекают они тяжело, с высокой смертностью. Дать же гарантию, что возбудители этих болезней в страну не попадут, естественно, никто не мог. Именно поэтому в Минском институте был создан специальный отдел особо опасных вирусных инфекций. И хотя за время Олимпиады ни одного случая завоза к нам в страну этих страшных возбудителей не было, с тех пор работа в отделе идет напряженная: по просьбе ряда африканских государств готовятся из целого ряда особо опасных вирусов вакцины, подбираются активные против них химические соединения.

В 1973 году вместе с группой сотрудников института Вотяков участвовал в экспедиции на северный берег Кольского полуострова. За год до этого состоялась первая, «разведочная» экспедиция, которая принесла ошеломляющие результаты — группе из 4 человек за две недели удалось выделить от птиц 6 вирусов, ранее на территории Европы неведомых. И вот на следующий год поездку возглавляет сам Вениамин Иосифович.

Еще по дороге к стойбищу Дальние Зеленцы, где планировали устроить базу экспедиции, на теплоходе Вотяков прислушался к разговору случайных попутчиков:

— Комар для приезжего — хуже медведя. Может запросто заесть до смерти. А вот местные страдают гораздо меньше. Кожа у них толще, что ли? Или комары их знают? У меня на месте укуса волдырь с пуговицу, а у них и следа не видно.

Слова эти, в общем-то, не открыли Америки. Но только сейчас, прогуливаясь по корме белоснежного красавца «Петродворца», Вотяков нашел ответ на это явление: прокалывая кожу, насекомые вводят в ранку слюну, в которой есть вещества, препятствующие свертыванию крови. Но если человек подвергается укусам, допустим, комаров достаточно регулярно, то в его организме вполне могут образоваться антитела, которые

станут препятствовать впрыскиванию слюны, образно говоря, «закупорят» хоботок...

Вернувшись с Севера, Вотяков специально занимается этой проблемой. В итоге — крупное научное открытие неизвестного ранее объективно существующего природного явления. Ну а практическое значение? В местностях, где имеются природные очаги различных вирусных заболеваний, домашний скот сейчас прививают не против этих нескольких вирусов, а вакциной против слюны кровососов... Работа В. И. Вотякова продолжается.

* * *

Мы надеемся продолжить рассказ о советских вирусологах, двигающих вперед эту важную и сложную медико-биологическую дисциплину. Чтобы верно служить ей, надо быть хоть в чем-то похожими на наших героев. Мы в этом уверены!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусы были открыты около 100 лет назад, но до сих пор среди специалистов не утихают споры по самым основным проблемам вирусологии — о происхождении вирусов, о том, к живым существам или неживым веществам они относятся, а главное — какова их роль в биосфере, необходимое ли они ее звено или их можно безнаказанно уничтожать.

Мы уже говорили о том, что эта книга написана двумя вирусологами, точки зрения которых на многие из нерешенных вопросов не совпадают. Именно это — научная позиция, а не стремление к занимательности, определила форму изложения — диалог, спор, размышление...

Подведем некоторые итоги.

Вирусы — облигатные внутриклеточные паразиты, вступают с клетками в самые разнообразные отношения — от абсолютно гибельной для клетки деструкции и дегенерации (с накоплением вирусного потомства или без него) до придания этим клеткам потенциального бессмертия. Мы рассматривали наиболее важные молекулярно-биологические механизмы, лежащие в основе многих из них, — продуктивной репродукции, вирусной персистенции, вирусиндуцируемого цитотоксикоза, злокачественной трансформации. Только первые две из этих форм лежат в основе эпидемического процесса как такового и только они и составляют наряду с макроорганизмами молекулярный фундамент его саморегуляции.

Ретровирусы представляют собой агенты, качественно отличные от вирусов инфекционных. Они не способны вызывать эпидемический процесс, поскольку их репродуктивная активность не опосредована патогенностью (то есть онкогенностью), а потому не подчиняется действию законов саморегуляции. Структура геномов ретровирусов радикально отлична от структуры генома инфекционных вирусов. Вместе с тем оказалось, что по многим своим свойствам эндогенные проретровирусы, то есть клеточные протоонкогены, похожи на мобильные диспергированные генетические элементы, открытые в последние годы в геномах дрожжей, дрозофил и млекопитающих.

Сказанное резко отличает сегодняшнюю науку о вирусах от вчерашней, не говоря уже об уровне знаний 30—50-летней давности. И все-таки мы только в начале пути. Неясна природа вироидов и прионов. Не исключена решающая роль вирусов в генезе атеросклероза и диабета (не исключена, но и не доказана!). Что же касается «полезности» вирусов, а точнее учения о вирусоподобных транспозонах, то в этой песне сложен лишь первый куплет... Впереди большая дорога — и ее осилит идущий!

ОГЛАВЛЕНИЕ

ИБ № 5896

Даниил Борисович Голубев, Владислав Зиновьевич Солоухин

РАЗМЫШЛЕНИЯ И СПОРЫ О ВИРУСАХ

Заведующий редакцией **В. Щербаков**
Редактор **Л. Антонюк**
Художник **В. Родин**
Художественный редактор **В. Тихомиров**
Технический редактор **Н. Теплякова**
Корректоры **Л. Четыркина, Е. Самолетова**

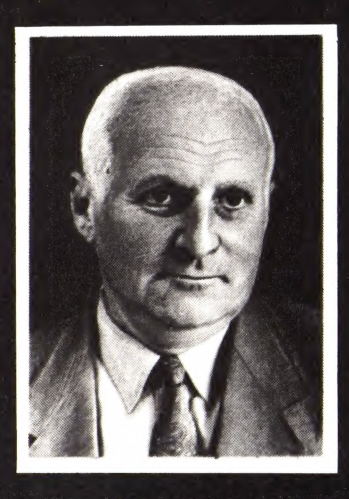
Сдано в набор 21.10.88. Подписано в печать 23.02.89. А00830. Формат 84×108¹/₃₂. Бумага типографская № 2. Гарнитура «Литературная». Печать высокая. Условн. печ. л. 11,76. Условн. кр.-отт. 12,18. Учетно-изд. л. 12,6. Тираж 100 000 экз. Цена 80 коп. Заказ 2477.

Типография ордена Трудового Красного Знамени издательско-полиграфического объединения ЦК ВЛКСМ «Молодая гвардия». Адрес ИПО: 103030, Москва, Сущевская, 21.

ISBN 5-235-00493-0

Эврика

80 коп.





ДАНИИЛ БОРИСОВИЧ ГОЛУБЕВ

Научные интересы доктора медицинских наук профессора Даниила Борисовича Голубева связаны с проблемами общей и медицинской вирусологии. Возглавляя отдел молекулярной биологии вирусов во Всесоюзном научно-исследовательском институте гриппа в Ленинграде, многие годы занимается изучением возбудителя самой массовой инфекции современного человечества. Молекулярная структура вирусов, особенности их взаимодействия с клетками, природа внутриклеточного паразитизма — таков неполный перечень вопросов, составляющих круг интересов Даниила Борисовича. Он автор 12 книг и более 200 статей.

ВЛАДИСЛАВ ЗИНОВЬЕВИЧ СОЛОУХИН

18 лет возглавлял группу прогнозирования эпидемий гриппа в многопрофильном Белорусском НИИ эпидемиологии и микробиологии кандидат медицинских наук Владислав Зиновьевич Солоухин. Кроме создания гипотезы циркуляции вирусов гриппа А в биосфере и открытия (вместе с коллегами) нового антигенного варианта вируса гриппа, в его активе программа снижения респираторной заболеваемости, которая с хорошим эффектом внедряется сейчас не только в Белоруссии, но и за ее пределами.

Владислав Зиновьевич — автор более 50 научных публикаций, в том числе трех монографий и двух научно-популярных книг.

МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ


РАЗМЫШЛЕНИЯ И СПОРЫ О ВИРУСАХ